EXPOSÉ

DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr ANDRE MAYER

PROFESSEUR AU COLLÈGE DE FRANCE

SUPPLÉMENT : 1922-1934



PARIS
HERMANN & Cie, ÉDITEURS
6, rue de la Sorbonne

1935

EXPOSÉ

DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr ANDRÉ MAYER

PROFESSEUR AU COLLÈGE DE FRANCE



SUPPLÉMENT : 1922-1934



PARIS
HERMANN & Cie, ÉDITEURS
6, rue de la Sorbonne

1935

TITRES, FONCTIONS, MISSIONS

ENSEIGNEMENT. DIRECTION DE LABORATOIRES

1904. Chef des Travaux au laboratoire de Physiologie pathologique de l'Ecole des Hautes-Etudes (Collège de Franee).

1906. Maître de conférences à ce même laboratoire.

1908. Directeur-adjoint du laboratoire de Physiologie Physieo-Chimique de l'Eeole des Hautes-Etudes (Collège de France).

1919. Professeur de Physiologie à la Faculté de Médeeine de Strasbourg.

1922. Professeur au Collège de France.

1929. Membre de la Commission de direetion de l'Institut de Biologie Physieo-Chimique.

FONCTIONS

Guerre 1914-1918 : 1914-1915 Médecin aide-major aux armées.

1915-1918. Directeur du laboratoire de Physiologie des Serviees chimiques de guerre. (Gaz de eombat).

Membre de la Commission d'étude de la toxicité des explosifs (Service des Poudres).

Membre de la Commission d'étude des intoxications par gaz (Service de Santé).

Délégué aux Conférences interalliées des Services d'études des gaz de combat.

1925. Membre du Comité de Direetion de la IIIe Seetion de l'Eeole des Hautes-Etudes.

1930. Vice-Président de l'Assemblée du Collège de Franee.

1931. Membre du Conseil Supérieur de l'Instruetion publique.

1934. Membre et Secrétaire général adjoint du Conseil Supérieur de la Recherche Seientifique.

MISSIONS

1921. Délégué expert du gouvernement français à la Conférence de Washington.

1923. Délégué expert du gouvernement français près la Soeiété des Nations.

1929. Président de la Commission internationale d'experts du Comité International de la Croix-Rouge pour la proteetion des populations civiles en temps de guerre.

1930. Professeur d'éehange à la Faculté de Médecine de Bruxelles.

1932. Conseiller de la Délégation française à la Conférence pour la Réduetion et la Limitation des Armements.

SOCIETÉS SAVANTES

Ancien Président de la Société Philomathique, de la Société de Chimie physique, de la Soeiété de Chimie biologique, de l'Association des physiologistes, de la Soeiété de Psychologie, de la Fédération des Soeiétés de Sciences naturelles. Ancien vice-président de la Soeiété de Biologie.

Membre correspondant de l'Académie royale de Médecine de Belgique.

QUESTIONS POSÉES, IDÉES DIRECTRICES ET RÉSULTATS GÉNÉRAUX

Travaux de 1899 a 1914.

Dans un exposé antérieur, j'ai rendu compte de mes travaux jusqu'en 1922. En le parcourant, on pourra voir ce que sont devenues les principales questions que j'avais traitées. J'en donnerai seulement une rapide esquisse, qui me permettra de dégager les idées qui m'ont dirigé.

Abordant la Recherche, en 1899, par un problème de psycho-physiologie, celui que posait un besoin fondamental, la Soif, je me rendis compte des rapports étroits de ce problème avec ceux que traitait la Chimie physique alors naissante. C'était le moment où biologistes et physiciens venaient d'établir, avec la notion de pression osmotique, la base d'une théorie des solutions diluées. J'ai d'abord cherché comment ces connaissances nouvelles pouvaient éclairer la question qui m'intéressait.

L'idée d'une constance de la tension osmotique des milieux intérieurs était encore si neuve que la Société de Biologie crut devoir nommer une commission pour examiner les conséquences que j'en présentai. Elle est depuis longtemps devenue banale ; et de même aussi celle, que j'apportais, de l'existence d'une régulation de la concentration moléculaire des humeurs, régulation dont le phénomène de la Soif n'est, chez les animaux supérieurs, qu'une des pièces.

Cependant le succès des recherches sur l'Osmose amenait beaucoup de biologistes à une doctrine qui eut alors une grande vogue. On pensait pouvoir trouver, dans le seul jeu des différences de tension osmotique, la clef de tous les transits de molécules dans les organismes. Des recherches poursuivies dans deux directions me convainquirent que cette théorie ne cadrait pas avec les faits.

D'une part une étude approfondie de la fonction rénale, poursuivie avec Lamy me montra, dans un cas particulièrement net, que les transits étaient

intimement liés à la structure, à l'organisation cellulaire ; que l'intégrité de cette organisation en était une condition indispensable.

D'autre part, et à ne s'en tenir qu'aux milieux intérieurs, une étude (1903) sur leur viscosité, la constatation d'une constance de la viscosité des sérums, puis l'étude de l'interaction des propriétés osmotiques et de la viscosité faisaient apparaître qu'il n'était pas juste de considérer les liquides de l'organisme comme de simples solutions de molécules diluées.

Je compris donc d'abord que certaines connaissances physico-chimiques manquaient pour interpréter le rôle des liquides de l'organisme dans les transits ; et ensuite qu'il fallait s'attacher fortement à l'étude de la structure, de l'organisation cellulaire. Nos recherches sur la viscosité des humeurs, sur les transits accomplis par les cellules, nous menaient devant le problème des Colloïdes (1904).

Bien que traité depuis Graham par Grimaux, Linder et Picton, et surtout par van Bemmelen ce problème n'avait pas retenu l'attention des biologistes qui n'en saisissaient pas l'importance. Je soutenais au contraire qu'il représentait pour la Biologie une question fondamentale. Accueillies au début avec méfiance, comme le montrèrent les discussions qui figurent aux Comptes-rendus de la Société de Biologie, nos études sur l' « état colloïdal » furent néanmoins assidûment poursuivies et bientôt comprises. La notion de charge des granules colloïdaux établie directement par l'action du Radium, dont Pierre Curie nous avait confié, à V. Henri et à moi, un des premiers échantillons; celle de la réversibilité de la floculation des colloïdes lyophiles ; celle d'un minimum de stabilité de ces colloïdes pour un état défini du milieu ; la notion de « complexes colloïdaux » que j'ai dégagée et dénommée ; celle de l'influence de la réaction du milieu sur la grosseur des granules, sur la gélification ; la possibilité de passages de l'état de « sol » à l'état de « gel » suivant la réaction du milieu, ne sont plus contestées et ont été largement utilisées. Depuis le premier exposé systématique que nous avons, à cette époque (1904), publié avec V. Henri sur la question des Colloïdes, des dizaines de volumes, des centaines de mémoires ont été publiés sur ce sujet par les biologistes.

Les applications de nos recherches aux études sur la Cellule étaient immédiates. On se représentait alors le protoplasma soit comme un amas de granules flottant dans l'eau (théorie « granuleuse ») ; soit comme un peloton de filaments (théorie « filamenteuse ») ; soit comme un réseau (théorie « réticulaire »). Nous montrâmes que c'est un colloïde lyophile, de signe négatif, et cette idée s'est imposée. Le cytoplasma se comportait comme un « hydrogel fluide » (notion de « gel protoplasmique »).

Nous avions alors une base pour aborder l'étude de la constitution cellulaire. C'est à quoi nous nous attachâmes, avec un petit groupe d'amis ; G. Schaeffer, E. F. Terroine, Fauré-Frémiet, Rathery, Jeanne Weill, réunis dans un laboratoire improvisé, dans les vieux bâtiments du Collège de France.

Les cellules contiennent un cytoplasma, dont nous venions de reconnaître les propriétés physico-chimiques ; un noyau, lui-même colloïde lyophile. Mais les cellules du foie et du rein que nous examinions contenaient en outre des inclusions qui nous paraissaient très importantes. Au moment où, retrouvant les faits annoncés par Altmann, nous constations, avec Rathery, la présence de ces « granulations », l'existence même en était considérée comme douteuse. Mais, rapidement, on reconnut la réalité de ces « mitochondries » de ce « chondriome ». Bientôt nous parvînmes à en établir la nature même. Nous montrâmes que ces « granulations » étaient pour une large part composées de substances lipoïdiques, et notamment de phosphatides à acides gras non saturés. Cette notion est aujourd'hui hors de conteste.

Si nous nous étions ainsi attachés à l'analyse des mitochondries, c'est que nous espérions rejoindre des recherches commencées à l'occasion d'une étude sur l'Hémolyse. Nous avions poursuivi une longue investigation sur les composés lipoïdiques du cytoplasma : phosphatides, graisses, stérols. On pensait alors qu'il s'agissait là de « corps de réserves » qu'on pouvait rencontrer ou non dans les cellules, et dans les proportions les plus capricieuses. Une longue série d'analyses au moyen de techniques nouvelles nous montra qu'il n'en était rien. Ce sont des corps toujours présents dans tous les tissus, des constituants cellulaires permanents. Cette constatation devait nous mener à en faire une autre, encore plus significative. Non seulement ils sont toujours présents, mais ils le sont dans une proportion définie, caractéristique de chaque tissu, analogue pour un même tissu chez divers Homéothermes. Généralisant cette notion, nous montrâmes, Schaeffer et moi, que certains « constituants fondamentaux » se trouvent toujours présents dans les cellules, et en proportion bien définie. Cette notion des « constantes cellulaires » est maintenant largement répandue. Elle mène à constituer une « biométrique chimique » des cellules, des tissus et des organismes.

Le fait qu'on retrouve, dans toutes les cellules, des corps de même famille chimique et dont les propriétés physiques sont analogues est la raison profonde de leur parenté. Les rapports de proportion entre corps plus ou moins liés à l'eau sont la condition même de la morphologie de la cellule. Ces rapports entre constituants sont aussi l'une des bases les plus importantes du fonctionne-

ment cellulaire. C'est qu'en effet les « constituants fondamentaux » présents dans la cellule en concentration définie ne sont pas isolés les uns des autres. Ils sont liés entre eux. Nous montrâmes que même pour ceux qui, au premier abord ne semblaient pas miscibles, une telle liaison existait — par exemple entre lipoïdes et eau (« coefficient lipocytique » et imbibition — « coefficient lypocytique » et hémolyse). La cellule se trouve ainsi être le siège d'équilibres physico-chimiques dont la résultante est un certain « équilibre cellulaire » caractéristique de chaque espèce de tissu.

La guerre et les « gaz asphyxiants ».

La guerre arrêta net nos recherches quand nous en étions arrivés là. Tout le groupe de travailleurs qui s'était réuni dans la vieille « Annexe » du Collège de France fut dispersé aux armées. Un an après, on m'enjoignait de revenir dans ce même laboratoire, et d'y monter de toutes pièces un très important service. Il s'agissait de faire face à l' « attaque par les gaz ». Or, dans une large mesure, la « guerre chimique » était une question de physiologie. Je reçus mission d'analyser les effets des composés utilisés par l'ennemi, de façon à trouver une base solide pour la protection de nos troupes et pour la thérapeutique des gazés. Bientôt j'eus à réunir les éléments d'information recueillis aux armées sur l'action des engins ennemis ; puis à collaborer à la préparation de la riposte, en examinant au laboratoire et sur le terrain; l'action des séries de composés préparés par nos chimistes ; puis à surveiller les fabrications pour dépister les intoxications ; à juger de la valeur des produits fabriqués dans les cas où on ne disposait pour cela que de méthodes de mesure physiologiques ; à expérimenter les engins nouveaux ; et en même temps à faire pénétrer dans les armées les notions indispensables, à monter un enseignement, à en suivre sur place l'efficacité ; à préparer le personnel technique non seulement de nos armées, mais de certaines armées alliées, et notamment de l'armée américaine ; à représenter nos services dans les conférences techniques interalliées. Tout cela, qui devait s'improviser au jour le jour avec l'aide de quelques camarades, Magne, Plantefol, Jolly, Fauré-Frémiet, Guieysse, Vlès, etc., et par des moyens de fortune, ne nous laissait pas le loisir de penser à autre chose qu'à la mission qu'on nous avait confiée. L'expérimentation sur plus de 18.000 animaux, la préparation de 750 rapports avaient demandé tout l'effort du petit groupe de travailleurs qui avaient constitué le Service de physiologie, devenu peu à peu un organe technique à la fois des Armées, du Ministère de l'Armement [Gaz, Poudres, Fabrications] et du Service de Santé.

* * *

Quand, après la guerre, et ayant à Strasbourg reconstruit l'Institut de Physiologie de la Faculté, puis mis en route l'enseignement français de cette Science, je revins au Collège de France, cette fois comme professeur et directeur d'un des laboratoires de cet Etablissement, je m'appliquai d'abord à y reconstituer un milieu de travail. Un nouveau groupe de collaborateurs, PLANTEFOL, MAGNE, WURMSER, CORDIER, CHEVILLARD, HAMON, CAHN, HOUGET, JACQUOT, GASNIER, SIMONNET, etc., et aussi NICHITA, DELCOURT-BERNARD, BACQ, BROUHA, etc., depuis rentrés dans leurs pays, me permit de me remettre à la tâche et je repris en 1924 mes recherches au point où elles avaient été laissées en 1914.

Je vais rapidement passer en revue les principaux résultats acquis.

LA LIAISON PHYSICOCHIMIQUE ENTRE LES CONSTITUANTS CELLULAIRES. LIAISON DE L'EAU ET DES COLLOIDES LYOPHILES DE LA CELLULE.

Il fallait d'abord s'attacher à asseoir solidement l'idée que les divers constituants de la cellule ne doivent pas être considérés isolément ; que la cellule est bien un « système physicochimique » ; que sa nature même implique une relation stricte entre les corps qui entrent, d'unc façon permanente, dans sa composition.

Le constituant cellulaire fondamental, c'est l'eau ; et la morphologie cellulaire dépend de ce que la cellule contient des corps dissous dans l'eau, des corps gonflés d'eau, des corps plus ou moins miscibles à l'eau. La teneur en eau de la cellule n'est pas du tout quelconque. Tout au contraire, la constance de cette teneur chez les Homéothermes est frappante. La teneur en eau est la plus importante des « constantes cellulaires ».

Les corps dissous ont, eux, avec l'eau une liaison physicochimique connue qu'expriment les « lois des solutions diluées ». Mais de quelle nature est la liaison des corps non « dissous » et cependant pénétrés d'eau : protides, lipides, qui participent à la formation du « gel protoplasmique » ? Pour approfondir ce point, nous avons avec PLANTEFOL, entrepris une étude sur un cas privilégié. Il existe des tissus végétaux dont on peut faire varier la teneur en eau, et en eau seule en introduisant celle-ci sous forme de vapeur. Nous avons reconnu que, pour chaque teneur en eau, ces tissus ont une « tension de vapeur » définie. L'étude des variations de cette tension dans les diverses circonstances, celle de la chaleur

dégagée au cours de l'introduction de l'eau nous a permis de mesurer l'intensité de la liaison du tissu avec l'eau et de chercher les lois de ses variations. Ces lois se sont trouvées être analogues aux « lois des solutions concentrées » de Nernst. Elles permettent d'affirmer que la liaison entre « corps imbibés » et eau est une réaction d'équilibre, et implique donc une relation physicochimique précise.

Variations de la concentration des constituants cellulaires et activité de la cellule. Effets des variations de la teneur en eau.

Si, à l'état normal, le cytoplasma est ainsi un « système en équilibre », tout changement de concentration d'un de ses composants, facteurs de cet équilibre, doit influer non seulement sur la morphologie de la cellule, mais sur son fonctionnement. L'étude de l'influence de ces variations de concentration sur l'activité cellulaire, c'est le moyen de passer d'une « statique » à une « dynamique » de la cellule. Nous devons donc tirer de cette étude des connaissances d'ordre très général.

Le premier des constituants dont nous ayons envisagé les variations, c'est encore l'eau. Comment la « concentration » de l'eau, la teneur en eau influe-t-elle sur l'activité cellulaire ? D'une façon plus précise, comment influe-t-elle sur l'assimilation et la désassimilation, sur la « respiration » et sur les synthèses ?

Nous avons pu mettre la question en expérience en utilisant des tissus végétaux : soit ceux où l'eau peut pénétrer à l'état de vapeur ; soit ceux — très rares — qui, pourvus de membranes hémiperméables, permettent à l'eau d'entrer seule dans les cellules. Nous avons alors reconnu que l'intensité des oxydations dépend étroitement et de la façon la plus régulière de la teneur en eau des cellules. De même l'assimilation chlorophyllienne est directement sous l'influence de la teneur en eau. La relation entre la teneur en eau, l'intensité des dégradations, celle des synthèses est rigoureuse.

« Masse active » et « rendement biotique ». Rendement biotique de l'eau.

De cette constatation, on peut tirer une conséquence d'ordre général. Certains biologistes ont cherché à rapporter l'activité des cellules à des composés qui en seraient la « masse active », par exemple aux composés azotés. On pourrait tout aussi bien dire que l'eau est la « masse active ». Mais, à notre sens, on ne doit considérer ainsi isolément ni l'eau, ni les substances qui entrent dans le

poids sec. Chaque constituant cellulaire agit en fonction de tous les autres. C'est ce que nous avons essayé de traduire dans la notion de « rendement biotique », rendement en activité d'un constituant, suivant sa concentration, celle des autres demeurant invariable. Le calcul du rendement de l'eau (rendement hydrobiotique) en oxydations a été le premier qui nous ait permis d'exprimer la dépendance entre la teneur de la cellule en un de ses constituants et son activité. Nous avons vu que, quand on augmente progressivement la teneur en eau, et en eau seule, le rendement en oxydations d'une même masse d'eau va d'abord en augmentant jusqu'à ce que soit atteinte dans le tissu une certaine proportion d'eau, proportion pour laquelle le rendement est a son maximum et au delà de laquelle il va décroissant. Nous verrons plus loin comment cette notion a pu être généralisée.

Teneur en eau et nature des échanges.

Ce n'est pas seulement l'intensité des échanges qui dépend de la teneur de la cellule en eau ; c'est aussi leur nature. Nous avons fait voir qu'en changeant la teneur en eau, on transformait les processus de dégradation dans les tissus végétaux. En diminuant progressivement cette teneur, par exemple, on substitue peu à peu les processus « de fermentation » à ceux de « respiration ».

Concentration des composés dissous et activité cellulaire.

Les variations de concentration des constituants de la cellule autres que l'eau influent-elles aussi sur l'activité cellulaire ? La question est bien plus malaisée à mettre en expérience, à cause de la difficulté de ne faire changer que la proportion d'un seul corps à la fois. Néanmoins nous avons pu surcharger des tissus végétaux en corps dissous : électrolytes par exemple, acides, et sels. L'influence de leur concentration sur l'intensité des oxydations apparaît alors. Et ici encore le « rendement en oxydations » au delà d'une certaine concentration en électrolytes, va diminuant. Les corps dissous se comportent donc comme l'eau. De cette idée générale on peut tirer une importante conséquence.

L'oxygène et l'acide carbonique, « constituants cellulaires ».

Parmi les corps toujours présents dans les cellules, à l'état normal, ceux qui prennent part aux échanges avec l'atmosphère sont des plus importants. Pour

la plupart des tissus, l'oxygène, l'acide carbonique, sont indispensables ; et, en régime habituel, ils se trouvent dans les tissus à une tension qui doit être caractéristique de chacun d'eux. Constituants cellulaires normaux, ils conditionnent d'importants équilibres physicochimiques de la cellule : l'équilibre acide-base et l'équilibre d'oxydo-réduction. Il était donc indiqué de chercher à savoir quelle est l'influence des concentrations, des tensions de l'oxygène et de l'acide carbonique sur l'activité des tissus animaux et végétaux. Nous avons poursuivi sur ce sujet une étude qui dure encore.

Tension d'oxygène et activité de la cellule. Tension et intensité des oxydations.

Nous avons d'abord cherché à savoir si, chez les végétaux et chez les animaux, la tension de l'oxygène influe sur l'intensité des échanges ; et nous avons rencontré un phénomène général. L'étude d'un grand nombre de tissus végétaux aériens, l'étude des animaux même supérieurs (lapins, chiens) nous a montré que l'intensité des échanges dépend — et quantitativement — de la tension de l'oxygène dans l'atmosphère. Bien plus, on peut, aussi bien que dans le cas de l'eau, calculer un « rendement biotique » de l'oxygène. On voit alors que, quand la tension augmente, le rendement s'accroît d'abord ; puis, lorsque la tension a atteint une certaine valeur, ce rendement est maximum. Il décroît pour les tensions plus élevées.

Tension d'oxygène et nature des oxydations.

La tension de l'oxygène commande donc l'intensité des échanges. Influe-t-elle sur leur nature ? Ceci a été l'objet de notre part de recherches laborieuses : C'est en effet qu'il fallait d'abord définir avec plus de précision les divers modes d' « échanges » qu'on réunit globalement sous le nom de « respiration » élémentaire. Pour cela nous avons dû tout d'abord créer des techniques nouvelles ; et puis comparer les réactions de nombreux tissus. Par exemple, nous avons expérimenté sur 22 espèces de tissus végétaux aériens.

Nous avons pu ainsi distinguer toute une série de processus de dégradation dans ces tissus.

Les processus de dégradation dans les tissus végétaux.

Le premier de ces processus est un phénomène qui avait passé inaperçu jusqu'ici : l' « oxydation extrinsèque ». Nous avons découvert que certaines surfaces de tissus végétaux peuvent être les agents d'une catalyse d'oxydation fort active, que nous avons examinée dans le détail. Elle semble être sans rapport immédiat avec le fonctionnement du tissu. D'autre part, on sait bien qu'il existe des « oxydations intrinsèques », oxydations vraies, totales, dues comme les précédentes à l'action de l'oxygène libre, et du type de celles qu'on envisage depuis Lavoisier quand on compare la respiration à une combustion ; celles-là paraissent se rattacher au fonctionnement même du tissu considéré. On peut ensuite mettre en évidence des transformations partielles du type de celles que nous connaissons depuis Pasteur sous le nom de « fermentation ». Mais l'analyse nous en a révélé au moins quatre espèces. Les premières ont pour effet simplement la formation de « composés hydrogénants ». Ces composés peuvent entrer dans des combinaisons réversibles où l'oxygène joue simplement le rôle « d'accepteur d'hydrogène » et où il peut être remplacé par un autre « accepteur ». D'autres transformations partielles semblent irréversibles. Les unes donnent naissance à des composés oxydables, qui sont entièrement détruits par l'oxygène libre. Les autres produisent des composés difficilement oxydables, et parmi ceux-ci certains sont des composés toxiques qui entravent le fonctionnement cellulaire, parfois au point de provoquer la mort.

Cette analyse nous permet de préciser comment la tension d'oxygène influe sur la nature des échanges. Au fur et à mesure qu'on abaisse la tension d'oxygène, on assiste aux phénomènes suivants : aux tensions normales se produisent presque exclusivement des oxydations totales soit extrinsèques, soit intrinsèques. Lorsqu'on abaisse la tension, pour une certaine tension qui est caractéristique du tissu étudié, mais qui est en général voisine de 10 %, apparaissent des transformations partielles. Nous avons montré que ce sont tout d'abord des processus d'activation de l'hydrogène des « métabolites » dissous. Puis apparaissent des composés qui sont oxydables. Si, à ce moment, on ramène le tissu à la tension normale d'oxygène, ces deux processus se liquident par des oxydations vraies, totales, qui font disparaître les composés anormaux. Nous avons appelé « oxydations complémentaires » celles qui se produisent dans ces conditions. En continuant à abaisser la tension d'oxygène, au-dessous d'une certaine valeur (en général inférieure à 2 %) commencent les processus irréversibles : formation de composés difficilement oxydables et parfois toxiques.

On peut avoir idée de l'importance relative de ces divers processus. Quand, partant d'une atmosphère d'azote, on l'enrichit progressivement en oxygène, la part des transformations irréversibles et celle des « oxydations complémentaires » va diminuant quand la tension de l'oxygène s'élève au-dessus de 2 % et devient sensiblement nulle quand elle dépasse 10 %. On peut préciser davantage. Pour un tissu donné, en atmosphère normale, les oxydations présentent une certaine intensité. Ce tissu a de même une certaine « capacité de fermenter » dans l'azote. Le rapport des intensités de ces deux processus est assez fixe pour chaque tissu. Nous en avons repris la détermination. D'une façon générale si un tissu placé dans l'air peut, en un temps fixé, oxyder une molécule de glucose, mis dans l'azote il ne peut guère pendant le même temps en faire fermenter plus de trois. Dans ce cas, la part des transformations partielles qui se liquident par des « oxydations complémentaires » est à peine d'une molécule.

Tension d'oxygène et nature des échanges chez les animaux.

Des phénomènes tout à fait analogues se produisent chez les animaux. Le rapport entre la « capacité de respirer » et la « capacité de fermenter » de leurs tissus est du même ordre de grandeur. L'asphyxie progressive — par manque d'oxygène — des animaux supérieurs détermine chez eux des processus de même sens que chez les végétaux : phénomènes réversibles d'abord, et qui ont déjà été étudiés ; puis processus irréversibles qui, eux, sont beaucoup moins bien connus. En particulier, aux basses tensions d'oxygène, il se produit des composés difficilement oxydables. C'est en suivant ce processus que nous avons mis en évidence un phénomène imprévu : l' « acidose asphyxique ». On savait que l'asphyxie provoquant une polypnée et celle-ci chassant l'acide carbonique du sang, il se produit une « alcalose ». On considérait l' « alcalose asphyxique » comme le phénomène fondamental. En réalité il en masquait un autre plus profond : l'apparition dans le sang d'acides fixes qui n'en disparaissent que lentement et qui sont la cause d'une véritable « intoxication acide » prolongée. La nature de ces acides fixes est actuellement à l'étude.

Influence de la tension d'acide carbonique sur les échanges chez les animaux supérieurs.

On sait qu'une certaine tension de CO^2 est indispensable à la vie des tissus. L'influence des très basses tensions de CO^2 n'a pas encore fait l'objet d'études

systématiques de notre part ; mais par contre nous avons été amenés à examiner l'effet des tensions normales et s'élevant au-dessus de la normale. Voici par quel détour.

La sensibilité drimyosmique.

Quand un « gaz irritant » pénètre dans les fosses nasales, il détermine une série de réflexes dont on trouvera l'étude dans notre précédent exposé. L'analyse de ces réflexes nous a permis de résoudre une question posée depuis Magendie et touchant les nerfs de l'olfaction. Nous avons montré que l'olfaction est en réalité double. A côté de la sensibilité olfactive proprement dite en existe une autre, celle que mettent en jeu les odeurs âcres ou piquantes, et à laquelle nous avons donné le nom de « drimyosmique ». Les terminaisons du trijumeau en sont l'organe. Le trijumeau apparaît alors comme un nerf sensoriel au même titre que la première paire : car il s'agit là d'un véritable « sens », d'une sensibilité qui n'est excitée qu'au delà d'un certain « seuil »; qui est, par son acuité — nous l'avons mesurée — de l'ordre des sensibilités sensorielles; qui suit la loi de Weber, et qui n'est mise en jeu que par des composés de configuration moléculaire caractéristique.

L'inhibition des échanges par voie réflexe.

Or si, au moyen de corps appropriés, on met fortement en jeu cette sensibilité, elle provoque un effet inattendu : une diminution réflexe des échanges. Ceux-ci peuvent, chez le Lapin, tomber pendant une demi-heure, au dixième de leur valeur. Comment se produit cette diminution ? Une analyse expérimentale nous a montré que l'excitation produit une véritable inhibition des centres respiratoires — pouvant aller jusqu'à la syncope mortelle. Dès lors, les centres ne réagissent plus aux excitants normaux, et des phénomènes peuvent apparaître qui autrement resteraient invisibles.

Action de l'acide carbonique sur les tissus.

On sait que toute augmentation de la tension d'acide carbonique excite les centres respiratoires et détermine une polypnée. Cette polypnée, mouvement violent, cause une dépense énergétique supplémentaire, augmente les échanges. D'où l'idée classique, et vraie, que l'augmentation de la tension de CO^2 cause

un accroissement des combustions. Mais si les centres respiratoires sont mis hors de cause, on s'aperçoit que ce phénomène en dissimulait un autre, plus profond, et exactement contraire. L'augmentation de la tension de CO^2 diminue les échanges des tissus. Paul BERT avait observé une diminution des combustions quand il faisait respirer à ses animaux de l'acide carbonique à très forte concentration : c'est qu'il vainquait alors la réaction du bulbe. En réalité on peut, moyennant des artifices simples, montrer que l'augmentation même très faible de la tension de CO^2 produit cette diminution, et que cette action est d'autant plus forte que la tension de CO^2 s'élève davantage. Non seulement l'augmentation de la tension de CO^2 modifie l'intensité des oxydations, mais elle agit aussi sur les transformations partielles : elle change donc la nature des échanges généraux.

Nous voyons donc que, comme les variations de tension de l'oxygène, celles de l'acide carbonique modifient l'activité cellulaire ; ainsi font, en somme, les variations de tous les constituants fondamentaux.

Peut-on aller plus loin ? peut-on préciser les détails de fonctionnement sur lesquels peuvent influer ces variations ? Il faudrait pour cela préciser les conditions de ce fonctionnement. A chaque niveau d'équilibre cellulaire, certaines « actions physiologiques » et certaines seulement, doivent pouvoir s'accomplir. L'étude de cette question n'est qu'ébauchée.

LE DEGRÉ D'AÉROBIOSE DES DIVERSES FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES.

A ne considérer que l'influence de l'oxygène par exemple, on peut voir que le niveau des tensions utiles n'est pas le même pour tous les services physiologiques. Cette étude du degré d'aérobiose des diverses « actions physiologiques » n'en est encore qu'à ses débuts. En première approximation, on peut chercher à savoir jusqu'à quel point l'oxygène libre est nécessaire pour l'accomplissement des diverses fonctions de la vie. Par exemple, on sait qu'il n'est pas immédiatement nécessaire au mouvement de la fibre musculaire. Nous avons généralisé cette notion à d'autres mouvements élémentaires : mouvements amœboïdes, mouvements ciliaires. Par contre, nous avons montré qu'il est nécessaire à la division cellulaire, qu'il est indispensable aux synthèses, à l'accroissement. Nous poursuivons, sur ce sujet, nos recherches.

Influence de la concentration des constituants cellulaires sur l'activité des cellules et des tissus. Conclusions.

Tel est l'état actuel de nos recherches sur les rapports entre la concentration des constituants cellulaires fondamentaux et l'activité des cellules et des tissus. A l'état normal, à l' « état de régime » de l'activité, ces concentrations sont assez fixes chez les Homéothermes, et on ne les fait varier que dans les cas d'activité extrême. Chez les Poïkilothermes et les Végétaux elles varient suivant les conditions du milieu. Tels étaient les résultats acquis en 1914. Nous avons pu les confirmer, et sur un cas privilégié, celui de l'eau, montrer comment les constituants ont entre eux une liaison physico-chimique bien définie, et déterminent un certain équilibre cellulaire. Il s'agissait de savoir, puisque cet équilibre définit un certain « état normal » de la vie cellulaire, et en particulier un certain régime d'oxydations, de dégradations et de synthèses, comment un trouble de cet équilibre se répercute sur l'activité de la cellule : Quand varie la concentration d'un des constituants, que se passe-t-il ?

Nous avons pu dégager trois processus fondamentaux, qui — on est en droit de le penser — se déroulent aussi bien dans les tissus animaux que dans les tissus végétaux, et semblent donc d'une grande généralité.

1° Toute variation de concentration d'un des constituants cellulaires influe — et quantitativement — sur l'intensité des échanges.

Cela est vrai non seulement des « constituants » que nous avions envisagés au début de nos études (eau, substances en solution dans l'eau, substances liées à l'eau) mais aussi en particulier des constituants gazeux dissous résultant des échanges avec l'atmosphère comme l'oxygène et l'acide carbonique.

2° Quand la concentration d'un constituant augmente, à partir d'une certaine valeur de la concentration, son rendement en oxydations (rendement biotique) décroît progressivement. Il y a, pour chaque constituant, — en fonction de tous les autres, — un optimum de rendement.

3° Toute variation de concentration des constituants cellulaires n'influe pas seulement sur l'intensité, mais encore sur la nature des échanges.

Ainsi : la concentration des molécules qui prennent part à la constitution de la cellule est caractéristique du type de celle-ci. Cette concentration détermine le système d'équilibres liés entre eux que présente la cellule; elle conditionne par là son régime physiologique. Toute modification de cette concentration modifie l'intensité et la nature des transformations dont la cellule est le siège.

* * *

Les phénomènes élémentaires que nous venons de passer en revue prennent chez les animaux supérieurs un caractère particulier à cause de la nécessité où sont ces animaux de maintenir leur température constante. Toute une série de questions touchant la Thermogenèse, la Thermolyse et la Thermorégulation doivent être élucidées avant qu'on puisse atteindre chez eux certains processus profonds de la vie des tissus.

C'est pour résoudre ces questions qu'ont été entreprises les recherches que je vais maintenant résumer. Quand on étudie la Thermogenèse, on peut se placer successivement à deux points de vue. Ou bien on peut considérer l'organisme globalement, pendant de longues périodes, négliger ses fluctuations et chercher ses caractéristiques générales. Ou bien on peut entrer dans le détail, et essayer de se rendre compte du mécanisme qui assure la Thermogenèse. Le premier genre d'études permet de tracer le cadre énergétique dans lequel s'inscrivent les variations momentanées.

La mesure du métabolisme de base.

Il s'agit d'abord d'être renseigné sur l'ordre de grandeur des échanges généraux. Cette question, traitée depuis cinquante ans par les physiologistes, a pris un intérêt médical depuis qu'on a songé à utiliser dans la pratique la « mesure du métabolisme de base » de l'Homme. Quand nous avons commencé nos travaux sur ce point, les expérimentateurs étaient divisés sur la méthode à appliquer pour mesurer chez l'Homme le « métabolisme minimum » permanent correspondant au « Service physiologique strictement nécessaire ». Pour éliminer les dépenses de Thermorégulation, les uns conseillaient de placer le sujet dans un bain dont la température devait être voisine de celle du corps ; les autres de le laisser dans l'air. Nous avons pu montrer, par une analyse expérimentale, pourquoi on obtient les résultats les plus constants en opérant dans l'air, sur l'homme vêtu et couvert ou laissé dans son lit. Pour éliminer les dépenses musculaires, on recommandait de placer l'Homme en décubitus dorsal. Nous avons montré que la « position de repos » est individuelle et acquise ; et quelle est l'influence sur le métabolisme des « petits mouvements ». Pour éliminer les dépenses d'assimilation, nous avons étudié l'influence du jeûne. Nous avons pu ainsi déterminer les meilleures conditions de la mesure du « métabolisme

de base » ; en vue de la rendre usuelle, L. Plantefol a construit dans notre laboratoire, un matériel de recueil et d'analyse des gaz respiratoires. Tout ce travail a été largement utilisé dans la pratique.

La Thermogenèse « de base ».

Les mesures prises ainsi ont-elles plus qu'une valeur pratique ? Peut-on les considérer comme la détermination d'une grandeur biométrique qu'on peut lier par des lois aux grandeurs analogues mesurées sur d'autres Homéothermes que l'Homme ? Nous avons étudié pour d'autres espèces les conditions de la mesure de la Thermogenèse et discuté la valeur des résultats obtenus. Nous avons montré qu'on ne saurait en tous cas considérer la Thermogenèse ainsi mesurée comme invariable. Elle est susceptible d' « adaptation » plus ou moins rapide aux conditions du milieu.

Les éléments de la Thermogenèse.

Cette chaleur émise par les Homéothermes, quelle en est l'origine ? On sait qu'aucun des travaux accomplis par l'organisme n'a un rendement de 100 % : ni le travail musculaire, ni le travail glandulaire, ni l'assimilation, ni la production de l'influx nerveux. Il se trouve donc que l'organisme laisse un certain « déchet » énergétique qui se traduit sous forme de dissipation de chaleur. Lapicque a montré que cette chaleur, sous-produit, peut être utilisée par l'organisme pour maintenir sa propre température, si la température du milieu s'abaisse. Mais si cette chaleur ne suffit pas, l'organisme doit faire de la chaleur pour elle-même (« marge » de Thermogenèse). Comment s'y prend il ? Richet a fait voir que l'organisme peut alors exagérer le fonctionnement d'un appareil — par exemple augmenter le travail musculaire (frisson thermique) et se servir du surplus de chaleur-déchet ainsi dégagé. Est-ce tout, n'existe-t-il que cette forme indirecte de Thermogenèse ? Nous ne l'avons pas cru, et nous avons tenté de mettre en évidence cette fonction indépendante de l'organisme, la « Thermogenèse essentielle ».

Le réchauffement.

Une étude du réchauffement chez l'animal homéotherme dont on a fait expérimentalement baisser la température propre, nous a fourni un exemple frappant d'échauffement sans augmentation de travail musculaire. Il est

possible, dans des conditions que nous avons précisées, de faire regagner dix degrés à un homéotherme sans qu'il fasse aucun mouvement. On peut faire voir ainsi que la Thermogenèse se présente en réalité sous deux modes : une « thermogenèse de couverture » qui permet un réchauffement rapide et met en jeu les contractions musculaires (frisson, tremblement) ; et une thermogenèse profonde qui correspond à un échauffement plus lent, mais qui peut être continu.

Pyrétiques. Le dinitrophénol 1-2-4.

La « thermogenèse essentielle » peut être soit diminuée, soit exagérée dans l'organisme.

Un hasard dont on verra la genèse dans notre exposé nous a mis entre les mains un puissant moyen pharmacologique de l'exagérer. Une recherche d'hygiène industrielle imposée par la guerre nous a permis de découvrir les curieuses propriétés physiologiques du dinitrophénol 1-2-4 et des phénols nitrés. Ces composés sont sans doute les plus puissants et les plus intéressants des pyrétiques. Le dinitrophénol 1-2-4 est un corps toxique. Il l'est, quelle que soit la voie par laquelle on l'introduit dans l'organisme ; et il l'est pour tous les êtres vivants sur lesquels on l'a essayé jusqu'ici. Chez les Homéothermes, il fait apparaître des symptômes frappants : il fait fonctionner à un haut degré tous les processus de dissipation de la chaleur (polypnée thermique intense ; sueurs profuses, etc.). Malgré cela, la température du sujet intoxiqué s'élève progressivement. Chez l'Homme et les animaux, elle peut atteindre 45° au moment de la mort. C'est que le dinitrophénol 1-2-4 augmente considérablement les échanges respiratoires. Il peut les décupler.

L'analyse expérimentale montre que ce n'est pas là le fait d'une excitation centrale. C'est un phénomène périphérique. C'est une exagération des combustions tissulaires. Ce phénomène se produit tout aussi bien chez les poïkilothermes que chez les homéothermes ; et même chez les végétaux. Cependant, à ce curieux toxique, l'organisme peut s'accoutumer rapidement. C'est qu'il est transformé dans l'organisme, et peut être éliminé après couplage.

Cette puissante action du dinitrophénol 1-2-4 nous a incités à étudier la famille des phénol nitrés. C'est un des plus beaux exemples connus de spécificité pharmacologique. En effet, des 6 isomères dinitrés, deux non seulement n'exagèrent pas les combustions, mais au contraire les abaissent. Mais c'est par un mécanisme détourné. Ce sont en effet des poisons méthémoglobinisants. Trois

corps mono et dinitrés sont — inégalement — pyrétiques. Or ce sont les seuls qui présentent un NO^2 en position para.

Les processus de dégradation mis en jeu par la Thermogenèse essentielle

Quand — soit en réaction au refroidissement — soit par l'action d'un pyrétique, on provoque ainsi une « fabrication de chaleur », quels sont les processus chimiques que l'organisme utilise ? Il augmente les oxydations. Mais lesquelles ? partielles ou totales ? On peut penser à des dégradations partielles, par exemple à des processus d'activation de l'hydrogène, ou bien à la formation de composés oxydables, processus liquidé par des oxydations du type « complémentaire ». L'analyse expérimentale montre que ce n'est pas là qu'est la source principale de la chaleur.

Pour ce qui est de l'activation de l'hydrogène, une expérience simple le montre. C. Heymans a fait connaître l'action pyrétique du Bleu de Méthylène. Nous avons fait voir que la plupart des Bleus commerciaux sont inactifs parce qu'ils renferment, en proportion stochiométrique, un sel de zinc. Mais on peut les purifier et les rendre actifs. Alors même qu'on l'a fait, on peut les inactiver de nouveau par l'action de la lumière. Cependant leur potentiel d'oxydo-réduction ne change pas. Leur utilisation permet alors de montrer que la décoloration du bleu par les tissus, sa recoloration par l'oxygène libre se font de la même façon qu'il y ait ou non hyperthermie. Si le Bleu est pyrétique, ce n'est pas comme accepteur d'hydrogène.

D'autre part, au cours du réchauffement, de l'hyperthermie, il n'y a pas formation de composés oxydables intermédiaires : par exemple, il n'y a pas formation d'acide lactique. Ce qui se produit en réalité, ce sont, d'emblée, des oxydations totales. L'étude du dinitrophénol nous a fait voir qu'il s'agit avant tout d'oxydation des glucides. Les réserves de glycogène disparaissent de l'organisme sous son action.

Le cours de la Thermogenèse.

Ces divers éléments : thermogenèse essentielle, thermogenèse par hyperfonctionnement des tissus spécialisés forment un ensemble qui se traduit par la sortie de chaleur globale. Quelle est sa valeur, et quel en est le cours ? Nous avons vu qu'en se plaçant dans des conditions expérimentales étroites, si on prolonge

suffisamment les observations, on obtient une valeur définie de la thermogenèse ; et on peut globalement considérer son cours comme uniforme. Mais si on s'attache à étudier des périodes courtes et qu'on se place dans les conditions habituelles de la vie, alors on voit que la Thermogenèse varie à chaque moment, en réponse aux variations du milieu et aux modifications qui surviennent dans l'organisme. Nous allons voir que l'étude de la Thermolyse fait apparaître quelque chose de tout à fait analogue.

L'évaporation d'eau et ses rapports avec les échanges.

En se plaçant dans des conditions bien réglées et en considérant des périodes suffisamment longues, on peut rendre le cours de la Thermogenèse assez uniforme pour pour qu'il soit possible de s'en servir comme d'une caractéristique de l'Espèce animale. D'autre part, la température interne est, elle aussi, assez fixe. Dès lors la Thermolyse totale doit nécessairement avoir une valeur définie. Mais celle-ci se compose de deux parties : la thermolyse par rayonnement, conduction et convection d'une part, la thermolyse par voie latente d'autre part. Toutes deux ont-elles également une valeur définie ? Nous avons porté notre attention sur l'évaporation d'eau, et reconnu que si on place le sujet (lapin) dans les conditions étroites où sa consommation d'oxygène devient constante, l'évaporation d'eau n'est pas du tout quelconque ; elle ne varie pas plus que la quantité d'oxygène consommé ou d'acide carbonique produit ; et le rapport $\frac{H^2O}{O^2}$ est, comme la consommation d'oxygène, une constante caractéristique de l'espèce. C'est une constante biométrique. Elle nous a permis, par exemple, d'établir une « loi des tailles » ; l'émission d'eau par les Homéothermes examinés dans un milieu de même état hygrométrique et de même température est, pour un même poids, d'autant plus grande que l'animal est plus petit.

Quand les conditions externes ou internes varient, l'émission d'eau varie : par exemple quand le milieu reste invariable mais que les échanges augmentent, l'émission d'eau augmente, et relativement plus que ne font les échanges. Quand ils diminuent, elle diminue, et plus que les échanges. Quand c'est la température extérieure qui varie, à chaque température correspond une émission d'eau d'une valeur précise.

Il s'agit donc là d'une véritable caractéristique de l'organisme. Est-ce à dire que si on peut ainsi, expérimentalement, rendre uniforme le cours de l'évaporation, celle-ci suive, en fait, automatiquement, la Thermogenèse, dont elle

serait une simple conséquence physique ? Il n'en est rien ; et l'analyse montre qu'il s'agit là d'une fonction physiologique très complexe. Nous l'avons fait voir et pour la sortie d'eau par voie pulmonaire, et pour la sortie par voie cutanée.

L'évaporation par voie pulmonaire et la polypnée thermique.

Richet a montré que chez les animaux qui n'ont pas de « sudation », l'évaporation d'eau se fait en partie par le processus de la « polypnée thermique ». Cette évaporation est-elle un processus simple ? la quantité d'eau émise serait alors proportionnelle à la polypnée, à l'augmentation de la ventilation. Nous avons trouvé que ce n'est pas le cas. D'abord, au contraire de l'opinion classique, et comme l'avait indiqué Galeotti, l'air qui sort de l'appareil respiratoire n'est pas toujours saturé de vapeur d'eau. Mais de plus, la teneur en eau de l'air expiré dépend de conditions expérimentales qu'on est maître de faire varier à volonté. On se trouve donc en présence d'une véritable sécrétion ; et sous le phénomène physique de l'évaporation, agit un mécanisme physiologique complexe. L'évaporation pulmonaire peut changer suivant les circonstances.

L'évaporation cutanée et ses modalités.

Il en est de même de l'évaporation cutanée. Si au lieu de se placer dans des conditions exceptionnelles (jeûne prolongé, repos, etc.) et de porter son attention sur la quantité globale d'eau émise pendant de longues périodes, on entre dans le détail de la vie habituelle et qu'on examine ce qui se passe à chaque moment, on s'aperçoit que l'évaporation de l'eau est irrégulière ; qu'elle varie d'une minute à l'autre ; et qu'on peut exagérer à volonté ces variations par des excitations variées, ou en changeant les conditions de milieu, ou en modifiant le cours des échanges de l'animal.

Le débit de chaleur sous forme sensible.

Le débit de chaleur sous forme sensible — par rayonnement, conduction et convection — est-il plus uniforme ? Tout au contraire. Lui aussi présente des irrégularités. Ces irrégularités ne sont pas toujours de sens contraire à celles du débit de chaleur latente ; elles ne compensent donc pas celles-ci. Il en résulte que le débit total de la chaleur, que la Thermolyse elle-même est irrégulière. Entre certaines limites, l'animal débite à chaque moment plus ou moins de chaleur,

Latitude de Thermolyse.

Ces limites, on peut les fixer. L'écart qu'on peut ainsi noter entre le débit maximum et le débit minimum de chaleur est considérable. Il définit la possibilité de variation de la Thermolyse à chaque moment. C'est ce que nous avons appelé la « latitude de Thermolyse ». C'est une valeur caractéristique de la surface dans chaque espèce animale ; et même de chaque individu dans l'espèce.

L'étude de cette valeur permet de faire une constatation importante. On peut placer l'animal dans des conditions telles qu'il ne puisse plus maintenir son homéothermie, que sa régulation soit « forcée », qu'il soit obligé d'élever ou d'abaisser sa température propre. A ce moment la thermolyse atteint une certaine valeur maxima ou minima. Or ces valeurs obtenues dans des cas extrêmes ne dépassent pas celles que l'animal atteint normalement au cours de ses variations momentanées. L'animal utilise donc, à tout moment, toute sa marge, toute sa latitude de Thermolyse.

Conception nouvelle de la thermorégulation.

Il résulte de là que nous devons nous faire de la Thermorégulation une idée un peu différente de la conception classique. Plus ou moins implicitement on admet que le cours de la Thermogenèse étant uniforme (ce qui n'est vrai que dans des circonstances étroitement précisées), celui de la Thermolyse doit être, lui aussi, uniforme (ce qui n'est vrai que dans les mêmes circonstances ; et encore, si on compense les fluctuations par une observation prolongée). Dès lors ce serait seulement quand les conditions du milieu intérieur ou extérieur varient que l'organisme, alerté, déclencherait le mécanisme de la Thermorégulation. En vérité les choses ne se passent pas ainsi. Ni la Thermogenèse ni la Thermolyse ne sont régulières, uniformes. La Thermorégulation joue à tout moment. C'est un mécanisme de « rattrapage » continuel, toujours à l'œuvre, comme l'est, pour l'Homme qui marche, le mécanisme de l'équilibration.

Les conséquences pratiques de cette conception sont intéressantes : par exemple les « fièvres » diverses touchent très différemment les diverses pièces de ce mécanisme. D'autre part, puisque les diverses fonctions qu'il met en jeu peuvent se compenser, on peut rechercher les conditions extérieures qui permettent la meilleure compensation, et par conséquent le fonctionnement le plus économique de l'organisme. Nous avons été ainsi amenés à définir une zone de « température euthermique » intéressante pour les hygiénistes.

La connaissance plus précise des modalités de la Thermogenèse, de la Thermolyse et de la Thermorégulation permet d'utiliser avec plus de fruit les données fournies par l'étude des échanges et de la calorimétrie biologique. Au moyen des appareils nouveaux que nous avons construits dans cette intention, nous espérons pouvoir maintenant pousser plus loin l'analyse des transformations physico-chimiques qui se produisent dans les tissus.

SUITE DE LA LISTE CHRONOLOGIQUE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES 1922-1954

1923-1924

178. — **L'Histoire naturelle des corps organisés et la Biologie** (Leçon d'ouverture du cours au Collège de France). (*Revue philosophique*, 1923).

179. — **Equilibre des constituants cellulaires et intensité des oxydations de la cellule. Imbibition et oxydation. Cas des plantes reviviscentes** (avec L. Plantefol). (*C. R.*, CLXXVIII, p. 1385).

180. — **Recherches sur l'oxydabilité des corps organiques à la température ordinaire** (avec M. Gompel et René Wurmser). (*C. R.*, t. CLXXVIII, p. 1025).

1925

181. — **Sur les échanges d'eau des Mousses avec l'atmosphère** (avec L. Plantefol). (*C. R.*, t. CLXXIX, p. 204).

182. — **Recherches sur l'hydratation des Mousses par la vapeur d eau** (avec L. Plantefol). (*Annales de Physiologie*, 1925, t. I, p. 64-84).

183. — **Hydratation et respiration chez les Mousses** (avec L. Plantefol (*Ann. de Physiologie*, 1925, t. I, p. 239-280).

184. — **Etudes calorimétriques sur l'hydratation des Mousses** (avec L. Plantefol et R. Wurmser). (*Ann. de Physiol.*, 1925, t. I, p. 233-238).

185. **Sur une méthode de détermination du métabolisme de base** (avec R. Wurmser). (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCI, p. 449).

186. — **Le métabolisme de base. Epreuve dans le bain et dans l'air** (avec Delcourt-Bernard). (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, p. 62).

187. — **La position du repos chez l'homme** (avec Delcourt-Bernard). (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, p. 334).

188. — **Les échanges respiratoires de l'homme pendant un refroidissement léger de courte durée** (avec Delcourt-Bernard). (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, p. 1297).

189. — **Influence d'un échauffement léger de courte durée sur les échanges respiratoires chez l'homme. Travail de thermo-régulation minimum dans l'air** (avec Delcourt-Bernard). (*C. R. Soc. Biol.*, XCII, p. 1364).

190. — **Equilibre des constituants cellulaires et forme des oxydations de la cellule. Imbibition et types respiratoires chez les plantes reviviscentes** (avec L. Plantefol). (*C. R.*, t. CLXXXI, p. 131).

191. — **Hydratation et respiration chez les Mousses. Hydratation et nature des phénomènes respiratoires** (avec L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1925, t. I, p. 361-393).

192. — **Influence des électrolytes du milieu sur les échanges gazeux des Mousses** (avec L. Plantefol). (*C. R.*, t. CLXXXI, p. 1094).

193. — **Recherches sur les actions réflexes produites par l'irritation des voies respiratoires** (avec H. Magne et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1925, t. I, p. 394-427).

194. — **La mort par inhibition et l'irritation des premières voies respiratoires** (avec H. Magne et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol,*, 1925, t. I, p. 428-443).

195. — **La sensibilité des voies respiratoires. Une sensibilité spéciale des premières voies. La sensibilité drimyosmique** (avec Magne et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1925, t. I, p. 356).

196. — **Recherches sur le métabolisme de base** (avec Delcourt-Bernard). **I. Thermo-régulation dans l'air et métabolisme minimum.** (*Ann. de Physiol.*, 1925, t. I, p. 471-498).

197. — **II. Différences individuelles** (*Ann. de Physiol.*, t. I, p. 499-535).

198. — **III. Métabolisme de base et de repos. Cas de la thermo-régulation, du jeûne, du sommeil** (*Ann. de Physiol.*, t. I, p. 536-551).

199. — **IV. Métabolisme de base et repos. Cas de l'activité musculaire** (*Ann. de Physiol.*, t. I, p. 552-579).

200. — **Equilibre des constituants cellulaires et intensité des oxydations de la cellule Imbibition et oxydations. Cas des graines** (avec R. Jacquot). (*C. R.*, t. CLXXXI, p. 931).

201. — **Polypnée thermique et teneur en eau de l'air expiré** (avec R. Jacquot). (*C. R. Soc. Biol.*. 1925, n° 37, p. 1471).

202. — **Influence du taux de la glycémie sur la vitesse de conversion de l'acide lactique en glucose** (avec Aubel et H. Simonnet). (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, n° 36, p. 1407).

1926

203. — **Polypnée thermique et teneur en eau de l'air expiré** (avec R. Jacquot). (*Ann. de Physiol.*, 1926, II, p. 155-171).

204. — **Une inhibition réflexe des combustions générales. Les modifications du métabolisme qui accompagnent l'irritation des premières voies respiratoires** (avec Magne et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, II, p. 27-46).

205. — **Recherches préliminaires sur le mécanisme de la diminution des combustions respiratoires par inhibition** (avec Magne et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1926, II, 47-72).

206. — **Influence des électrolytes sur la respiration des Mousses** (avec L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1926, II, 288-309).

207. — **Sur l'oxydabilité des corps organiques à la température ordinaire** (avec R. Wurmser). (*Ann. de Physiol.*, 1926, II, 329-348).

208. — **Hydratation et respiration des graines** (avec R. Jacquot). (*Ann. de Physiol.*, 1926, II, 408-425).

209. — **Teneur en eau des plantes et assimilation chlorophyllienne. Etude de l'assimilation des Mousses reviviscentes** (avec L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1926, II, 564-605).

1927

210. — **Teneur en lipoïdes phosphorés des glandes sous-maxillaires et activité physiologique de ces glandes** (avec Caminade et Vallée). (*Ann. de Physiol.*, 1927, III, 89-93).

211. — **Une sensibilité spéciale des premières voies respiratoires : la sensibilité drimyosmique** (*Journal de Psychologie*, 1927, XXIV, p. 255).

212. — **Sur une forme particulière d'oxydation biologique. I. Cas de la Mousse. Action sur l'acide oxalique** (avec Houget et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1927, III, 663-712).

213. — **Note sur les échanges gazeux de la Mousse dans l'air et dans l'eau et les modifications de ces échanges** (avec Houget et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1927, III, 712-722).

214. — **Sur une forme particulière d'oxydation biologique** (avec Houget et L. Plantefol), 1927, (*C. R. Ac. Sciences*, 185-304).

215. — **Rôle de l'adrénaline dans les actions produites par l'irritation des premières voies respiratoires du lapin** (avec Cordier et Magne) (*Ann. de Physiol.*, 1927, III, 774-790).

216. — **Anaérobiose et intoxication carbonique** (avec Cordier et Magne) (*Ann. de Physiol.*, 1927, III, 791-817).

217. — **Les oxydations en milieu hétérogène et leur intérêt agronomique** (avec Fromageot). (*Ann. de la Science agronomique*, 1927, 118-131).

1928

218. — **Le pouvoir hydrogénant des tissus végétaux et de leurs constituants solubles** (avec L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1928, IV, 297-321).

219. — **Sur une forme particulière d'oxydation biologique. II. Essai de généralisation à divers Bryophytes et à leurs produits d'humification** (avec Houget et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1928, IV, 123-129).

220. — **Action des petites doses de chloroforme sur les échanges respiratoires de certains tissus végétaux** (avec L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1928, IV, 864-874).

221. — **Sur l'action hyperthermisante et oxydo-réductrice du bleu de méthylène.** Premier mémoire (avec G. Nichita). *Ann. de Physiol.*, 1928, IV, 933-974).

222. — **Réchauffement et thermogenèse** (avec G. Nichita). (*Assoc. des Physiologistes et Annales de Physiol.*, 1928, IV, 650).

1929

223. — **Sur les échanges des homéothermes au cours du réchauffement. Contribution à l'étude du métabolisme de base et de thermogenèse** (avec G. Nichita). (*Ann. de Physiol.*, 1929, V, 11-41).

224. — **Sur l'action hyperthermisante et oxydo-réductrice du bleu de méthylène.** Second mémoire (avec G. Nichita). (*Ann. de Physiol.*, 1929, V, 483-496).

225. — **Métabolisme de l'eau et métabolisme minimum en fonction de la température** (avec G. Nichita). (*C. R. Ass. des Physiol., Ann. de Physiol.*, 1929, V, 521).

226. — **Sur une adaptation du lapin aux températures élevées**(avec G. Nichita). (*Ann. de Physiol.*, 1929, V, 609-620).

227. — **Sur les variations du métabolisme du lapin après exposition au froid. Variation saisonnière du métabolisme du lapin et modification de la fourrure** (avec G. Nichita). (*Ann. de Physiol.*, 1929, V, 621-632).

228. — **L'eau émise par vaporisation et ses rapports avec les échanges respiratoires. Le rapport** $\frac{H^2O}{O^2}$. **Etude sur le lapin** (avec G. Nichita). (*Ann. de Physiol.*,.1929, V, 774-841 et *C. R. Ac. Sciences*, 189, p. 869).

229. — **L'oxygène libre et les mouvements des Paramécies** (avec Fauré-Fremiet, Léon et L. Plantefol). (*C. R. Soc. Biol.*, CI, p. 627).

230. — **Recherches sur le besoin d'oxygène libre. L'oxygène libre et les mouvements des Paramécies** (avec Fauré-Fremiet, Léon et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1929, V, 633-641).

231. — **Recherches sur le besoin d'oxygène libre. II. L'oxygène libre et les cultures de tissus** (avec B. Ephrussi, L. Chevillard et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1929, V, 642-658, V, 844).

232. — **Remarques sur l'apparition de la graisse décelable histologiquement dans les cellules du foie** (avec F. Rathery et G. Schaeffer). (*Arch. d'Anat. microsc.*, 1929, XXV, 571).

1930

233. — **Le dosage de petites quantités d'oxygène libre dans les mélanges gazeux** (avec F. Hamon et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol.*, 1930, VI, 452-463).

234. — **Action de l'oxygène libre sur la respiration des tissus végétaux aériens** (avec Chevillard, Hamon et L. Plantefol). **Influence de la tension d'oxygène** (*Ann. de Physiol.*, 1930, VI, 464-505).

235. — **Action de l'oxygène libre sur la respiration des tissus végétaux aériens** (avec Chevillard, Hamon et L. Plantefol). **II. Comparaison entre la respiration et les échanges gazeux en l'absence d'oxygène.** (*Ann. de Physiol.*, 1930, VI, 506-548).

236. — **Action de l'oxygène libre sur la respiration des tissus végétaux aériens** (avec Chevillard, Hamon et L. Plantefol). **III. Echanges gazeux aux tensions décroissantes d'oxygène : respiration, fermentation et oxydations complémentaires** (*Ann. de Physiol.*, 1930, VI, 584-614).

237. — **Sur le métabolisme au cours de l'asphyxie par manque d'oxygène** (avec Magne et Cordier). (*Ann. de Physiol,*, 1930, VI, 615-633).

238. — **Variations de l'équilibre acide-base au cours des asphyxies** (avec Magne et Cordier). (*Ann. de Physiol.*, 1930, VI, 634-667).

239. — **Cent ans de médecine expérimentale** (*Bruxelles médical*, 19 oct. 1930 et *Revue des Cours et Conférences*, nº 3, 15 janvier 1931).

240. — **La Vie cellulaire. Conférences faites à la Faculté de Médecine de Bruxelles en qualité de « professeur d'échange »** (*Ann. et Bull. de la Société royale des Sciences médicales et naturelles de Bruxelles*, 1930, nos 5-6-7-8-9-10).

1931

241. — **L'Institut de Biologie physico-chimique** (*Paris Médical*, XXI, 8.172).

242. — **Le rôle de l'acide carbonique dans l'organisme** (Acad. de Médecine, CV, 4).

243. — **Action pharmacodynamique des phénols nitrés. Un agent augmentant les oxydations cellulaires. Le dinitrophénol 1-2-4 (Thermol)** (avec Magne et L. Plantefol). *Assoc. des Physiol. in Ann. Phys.*, 1931, VII, 269).

244. — **Observation des échanges gazeux et de l'élimination d'eau d'un lapin intoxiqué par la toxine tétanique** (avec G. Nichita). (*Ann. de Physiol.*, 1931, VII, 338-340).

245. — **Sur le sort de l'acide lactique introduit dans l'organisme et son influence sur le métabolisme gazeux** (avec Cordier et Magne). (*Ann. de Physiol.*, 1931, VII, 759-771).

1932

246. — **L'Histoire Naturelle et la Physiologie au Collège de France** [*in* Livre jubilaire composé à l'occasion du Quatrième Centenaire du Collège de France, 169-190].

247. — **Action pharmacodynamique des phénols nitrés. I. Un agent pharmacologique augmentant les oxydations cellulaires. Le dinitrophénol 1-2-4 (Thermol.)** (avec Magne et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol. et Physicochimie biol.*, 1932, VIII, 1-50).

248. — **Etudes sur l'action du dinitrophénol 1-2-4 (Thermol). II. Quelques retentissements de l'intoxication mortelle par le dinitrophénol 1-2-4 sur les phénomènes généraux de la nutrition. Action sur les réserves de glucides** (avec Magne et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol. et Physicochim. biol.*, 1932, VIII, 51-70).

249. — **Etudes sur l'action du dinitrophénol 1-2-4 (Thermol). III. L'intoxication non mortelle et l'intoxication chronique par le dinitrophénol 1-2-4. Accoutumance au dinitrophénol** (avec Magne et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol. et Physicochimie biol.*, 1932, VIII, 71-92).

250. — **Etudes sur l'action du dinitrophénol 1-2-4 (Thermol) V. Présence du dinitrophénol 1-2-4 et de ses dérivés dans les organes et les liquides de l'organisme au cours de l'intoxication. Elimination par les urines** (avec M. Guerbet). (*Ann. de Physiol. et de Physicochimie biol.*, 1932, VIII, 92-116).

251. — **Etudes sur l'action du dinitrophénol 1-2-4 (Thermol). VIII. Action pharmacologique des différents phénols nitrés. Comparaison de l'intoxication par le dinitrophénol 1-2-4 avec celle que provoquent les différents phénols nitrés** (avec Magne et L. Plantefol). (*Ann. de Physiol. et de Physicochimie biol.*, 1932, VIII, 124-157).

252. — **Etudes sur l'action pharmacologique du dinitrophénol 1-2-4 et des phénols nitrés. IX. Action des phénols nitrés sur l'hémoglobine** (avec F. Vlès). (*Ann. de Physiol. et Physicochimie biol.*, 1932, VIII, 157-176).

253. — **Etudes sur le besoin d'oxygène libre. III. La germination du pollen** (avec L. Plantefol). (*Ann. de Physiol. et de Physicochimie biol.*, 1932, VIII, 581-632).

254. — **Appareil pour la mesure simultanée des échanges respiratoires et du dégagement de chaleur des petits animaux** (avec Gasnier). (*Ann. de Physiol. et de Physicochimie biol.*, 1932, VIII, 633-667).

255. — **Régulation automatique de l'ingestion et de l'absorption des aliments en fonction de la teneur en eau du régime** (avec Gasnier, Gompel, Hamon). (*Ann. de Physiol. et de Physicochim. biol.*, 1932, VIII, 870-890).

1933-1934

256. — **Sur quelques modalités de la Thermorégulation.** (*Ass. des physiol. in Ann. de Physiol. et Physicochim. biol.*, 1933, IX, 943-953 (avec A. Gasnier).

257. — **Recherches sur les modalités de la Thermorégulation : I. Les modalités de la Thermolyse. — Perte de chaleur sous forme latente. — II. Les modalités de la Thermolyse sous forme de chaleur sensible. — III. Latitude de Thermolyse. Température euthermique. — IV. Latitude de Thermolyse et variations de température externe.** *Ann. de Physiol. et de Physicochimie biol.*, 1934, X, 147-236 (avec A. Gasnier).

EXPOSÉ ANALYTIQUE DES TRAVAUX (1)

I

RECHERCHES SUR LES CONSTITUANTS CELLULAIRES

1. Extension des recherches sur les constantes cellulaires.

Nos recherches antérieures nous avaient montré que certains constituants se trouvent toujours dans les cellules vivantes, et s'y trouvent toujours à une concentration déterminée, caractéristique (Constantes cellulaires). Cette constatation a été confirmée et étendue par tous les auteurs qui se sont occupés de la question (notamment Brinckmann, Bloor, Javillier, Cahn, etc.). Nous-mêmes avons retrouvé le fait en étudiant certains tissus que nous n'avions pas analysés auparavant [210, avec Caminade et Vallée]. Voici, par exemple, la teneur en phosphore lié aux lipoïdes de glandes sous-maxillaires au repos, prélevées sur 9 chiens.

	Poids de la glande	Phosphore lipoïdique (P pour 100 gr. secs)		Poids de la glande	Phosphore lipoïdique (P pour 100 gr. secs)
I	3,915	0,36	VI	4,550	0,36
II	6,659	0,33	VII	5,434	0,35
III	7,724	0,33	VIII	5,640	0,31
IV	6,863	0,37	IX	6,575	0,32
V	6,656	0,33			

Moyenne	0,34
Ecart moyen	1,36
Ecart moyen %	3,9

Cette composition de la cellule *conditionne sa morphologie.* Nous avons trouvé de ce fait un nouvel exemple frappant. Dans les cellules du foie des Mammifères, nous avions

1. Les chiffres placés entre crochets renvoient à la liste chronologique des travaux et indiquent ceux d'entre eux qui sont analysés.

montré que l'aspect cytologique — et notamment celui du chondriome — correspond à une certaine teneur en lipoïdes phosphorés. Dans les cellules normales le rapport $\frac{\text{Phosphore lipoïdique}}{\text{Acide gras}}$ est voisin de celui qu'on trouve dans les lécithines. Nous avons observé [232, avec Rathery et Schaeffer] qu'on peut faire anormalement varier ce rapport au cours de certaines réactions physiologiques extrêmes. Dans ce cas, l'aspect cytologique change. Dès que la teneur en acides gras augmente, on peut déceler sur les coupes des gouttelettes colorables par l'acide osmique. On fait ainsi à volonté passer le cytoplasma d'un état relativement « homogène » à un état « hétérogène ». D'une façon précise on ne constate point de gouttelettes tant que le rapport est inférieur à 24 ; dès que la valeur du rapport dépasse 24, des gouttelettes apparaissent, et on en observe d'autant plus que le rapport est plus élevé. Avec un peu d'habitude, on peut ainsi d'après l'aspect d'une coupe, préjuger de la teneur du tissu en acides gras.

II

RECHERCHES SUR L'EAU. CONSTANTE CELLULAIRE. LIAISON AVEC LES AUTRES ÉLÉMENTS DU CYTOPLASMA

Ces confirmations et extensions nous ont incité à poursuivre nos recherches. Nous avions longuement insisté sur l'importance de l'eau comme constituant cellulaire. C'est celui dont la proportion est la plus forte. Chez les Homéothermes, nous avions fait voir — c'est aujourd'hui classique — que cette proportion est remarquablement fixe, alors qu'elle est variable dans les tissus des Poïkilothermes et des Végétaux. Nous avions montré que l'eau n'est pas un élément extrinsèque à la cellule vivante, qu'elle est physico-chimiquement liée aux autres constituants. Nous avons tenté de préciser la nature de cette liaison, en en mesurant l'intensité.

Il fallait pour cela faire varier dans la cellule l'eau et l'eau seule. On peut changer l'imbibition des tissus en les plongeant dans l'eau pure ; mais alors il se fait des mouvements de molécules dissoutes vers l'extérieur. Il existe un cas privilégié où on peut obvier à cet inconvénient : c'est celui des végétaux reviviscents, comme Hypnum, où on peut

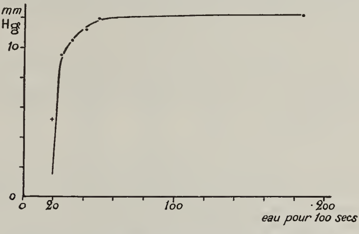


Fig. 1. — Courbe de la tension de vapeur, en fonction de la teneur en eau, pour *Hypnum triquetrum*. Temp. : 14°.

faire entrer l'eau ou d'où on peut la faire sortir à l'état de vapeur. On peut, sur cet objet, mesurer la liaison de l'eau et des autres constituants. En effet, nous avons fait voir qu'à une température donnée, les Mousses, pour chaque imbibition, ont *une tension de vapeur bien définie* [182, avec PLANTEFOL].

Dans la Nature, on rencontre les Mousses à divers degrés d'hydratation. On peu reproduire expérimentalement des variations de même ordre en exposant les Mousses à l'action d'atmosphères saturées de vapeur d'eau à la température ordinaire ou, au contraire, à l'action d'atmosphères sèches. L'hydratation des Mousses offre donc à considérer d'une part, l'état final d'équilibre avec le milieu ; d'autre part, la vitesse avec laquelle se fait cette mise en équilibre. L'équilibre d'hydratation des Mousses dépend de leur teneur en eau, de la teneur en eau de l'atmosphère et enfin de la température.

Equilibre obtenu à tension de vapeur variable : 1° Si, dans des atmosphères limitées rigoureusement sèches, on introduit des lots de Mousses à divers degrés d'hydratation, pour une teneur en eau donnée des Mousses, il se réalise dans l'atmosphère une tension de vapeur toujours la même. Par exemple, trois lots de Mousses à 24,2 % d'eau introduits dans des milieux secs déterminent dans le milieu, en mm. Hg, une tension de vapeur de 10,48 ; 10,34 ; 10,48. Cette *tension fixe peut être considérée comme la tension de vapeur de la Mousse.*

2° Si l'on compare, à une même température, les tensions de vapeur de divers lots de Mousses de teneur en eau décroissante, on constate que *la tension de vapeur de la mousse décroît avec sa teneur en eau.* Elle est d'autant plus proche de la tension de vapeur de l'eau pure que la teneur en eau de la mousse est plus forte.

3° La courbe des tensions de vapeur de la mousse est une courbe en S à deux concavités : l'une supérieure, l'autre inférieure.

Equilibre obtenu à tension de vapeur fixe : Inversement, en réalisant des atmosphères de tension de vapeur définie, on voit des Mousses qui y sont introduites prendre ou perdre de l'eau de façon *à aboutir* à une *teneur en eau fixe.*

(T = 14°8). TENEUR EN EAU DE MOUSSES PARVENUES A POIDS CONSTANT DANS DES ATMOSPHÈRES DE TENSION DE VAPEUR DÉCROISSANTES.

Mélanges réglant la tension de vapeur dans l'enceinte	Eau pure	Eau : 92 gr. SO_4H_2 : 8 gr.	Eau : 84 gr. SO_4H_2 : 16 gr.	Eau : 76 gr. SO_4H_2 : 24 gr.	Eau : 68 gr. SO_4H_2 : 32 gr.
—	—	—	—	—	—
Tension de vapeur correspondante.	12,5	12,1	11,4	10,6	9,1
Teneur en eau des Mousses	38,9	35,9	28,2	25	21,7

En employant ce mode opératoire et en comparant les résultats obtenus avec ceux que donnait la méthode précédente, on constate que, dans les deux cas, *à une même teneur en eau de la Mousse correspond une même tension de vapeur de l'atmosphère, lorsque l'équilibre est établi, pour toutes les teneurs en eau moyennes* (de 6 à 50 % d'eau, c'est-à-dire celles qui correspondent à la branche montante de la courbe des tensions de vapeur).

Quant à la *vitesse* de mise en équilibre des Mousses avec le milieu, l'expérience montre que la mousse absorbe ou abandonne la vapeur d'eau d'autant plus vite que la

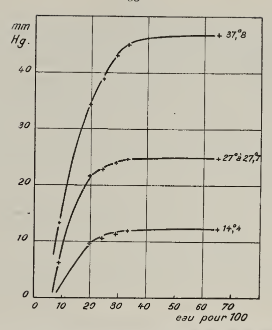


Fig. 2. — Influence de la température sur l'état d'équilibre de la Mousse en présence de vapeur d'eau. La tension de vapeur d'un même lot de Mousse s'élève avec la température. Influence des températures croissantes, pour une teneur en eau fixe de la Mousse.

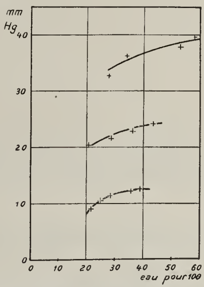


Fig. 3. — Influence de la température sur l'état d'équilibre de la Mousse en présence de vapeur d'eau. Influence des températures croissantes, la tension de vapeur de l'atmosphère restant fixe.

tension de vapeur de la mousse est plus éloignée de la tension de vapeur de l'atmosphère.

La connaissance de la tension de vapeur permet de mesurer l'affinité des constituants de la cellule pour l'eau. L'étude des courbes montre que *cette affinité varie suivant la teneur en eau déjà acquise par le tissu.* Lorsque la teneur en eau est inférieure à 5 %, l'affinité est très forte, de l'ordre de l'affinité chimique. Lorsque la teneur dépasse 40 %, la liaison est faible : elle est de l'ordre de l'affinité osmotique ; elle est comparable à celle des corps dissous dans l'eau en solution diluée. Dans la zone intermédiaire, entre 5 et 40 %, la liaison, sans être aussi grande qu'au-dessous de 5 %, décèle encore une forte affinité : elle est donc de l'ordre du $\frac{1}{5}$ de celle de l'acide sulfurique à 63° B. A 27°7, l'affinité d'une molécule-gramme d'eau pour la mousse est de 895 calories. A ce degré d'im-

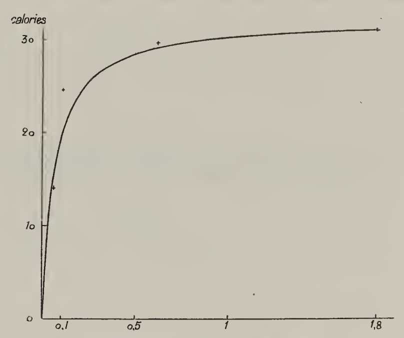


Fig. 4. — Courbe représentant la variation de l'effet thermique en fonction de l'imbibition de la Mousse.

En abscisse est portée l'imbibition i de la Mousse ; en ordonnée le nombre de calories dégagées par gramme de matière sèche, pour passer de l'imbibition o à l'imbibition i.

bibition, l'affinité surpasse beaucoup l'affinité osmotique. Une expérience frappante le montre : les tissus peuvent, par l'intermédiaire de la vapeur, *prendre de l'eau à une solution saturée de NaCl.*

Quelle est la nature de cette affinité ? Deux recherches nous en donnent une idée : tout d'abord, si on fait varier la température extérieure et qu'on cherche ce que devient la tension de vapeur, on voit que le *coefficient de température des échanges d'eau est négatif.*

Pour une teneur en eau fixe de la mousse, la tension de vapeur s'élève avec la température : par exemple, un lot de mousses contenant 33 % d'eau présente à 14° une tension de vapeur de 11,93 mm. ; à 27°, de 24,55 mm. ; à 37 8, de 44,97 mm. Inversement, la tension de vapeur de l'atmosphère restant fixe, la teneur en eau de la mousse est d'autant plus faible que la température est plus haute.

D'autre part, on peut tenter de mesurer, au calorimètre [186, avec WURMSER] l'effet thermique qui accompagne l'imbibition.

L'expérience montre que cet effet est tout à fait comparable à celui qui se produit lorsqu'on ajoute de l'eau à une solution concentrée. La loi des phénomènes est celle que NERNST et KATZ ont proposée pour les échanges d'eau de ce genre de solutions.

Quand la teneur en eau du tissu passe de 5 à 40 %, on a donc affaire à un phénomène d'équilibre à coefficient de température négatif et dont l'effet thermique se rapproche tout à fait de celui des « phénomènes d'imbibition » au sens précis de KATZ.

L'eau est donc bien, non un élément extrinsèque de la cellule, mais un des facteurs physico-chimiques de son équilibre, comme nous l'avions soutenu.

Outre l'équilibre mécanique dû au rapport des tensions, les variations de la teneur en eau modifient encore, ainsi qu'on le savait, l'équilibre osmotique. Nous venons de voir qu'elles modifient aussi l'équilibre d'imbibition.

III

TENEUR EN EAU DE LA CELLULE ET ACTIVITÉ CELLULAIRE

Nous avons fait prévoir que les composés qui entrent, en concentration bien définie, dans la cellule, qui prennent part aux équilibres physicochimiques dont elle est le siège non seulement déterminent sa morphologie, mais conditionnent son activité. D'une « biométrique chimique » nous pensions qu'on pouvait passer à une « biométrique physiologique ».

Le cas de l'eau, constituant cellulaire, nous a paru particulièrement favorable pour une étude de ce genre. Puisque nous disposions de cellules dont nous pouvions à volonté changer la teneur en eau et en eau seule, nous pouvions nous demander : quand varie la proportion d'eau, l'activité varie-t-elle ? et comment varie-t-elle ? D'une manière plus précise et en prenant les phénomènes fondamentaux de l'activité : comment varient les dégradations et les synthèses, les oxydations et l'assimilation ?

1. Teneur en eau de la cellule et activité cellulaire : intensité des échanges.

Nous avons d'abord, en faisant progressivement varier la teneur en eau de l'Hypnum, cherché comment varient les échanges : l'oxygène consommé, l'acide carbonique produit, et nous avons refait les mêmes expériences sur diverses graines [181, 183, 190, 191, avec Plantefol ; 200, 208, avec Jacquot].

L'expérience montre d'abord qu'il y a une teneur en eau minima au-dessous de laquelle les oxydations sont impossibles. Fait remarquable, c'est seulement *quand est satisfaite cette affinité des éléments de la cellule pour l'eau qui est susceptible de se manifester par un effet thermique* — quand l'imbibition est telle que l'addition d'eau ne dégage plus de chaleur, que les *oxydations commencent.* Puis l'intensité des oxydations, d'abord très faible, *croît proportionnellement à la quantité d'eau.* Elle atteint alors un *maximum* puis demeure constante ou diminue quand croît encore l'imbibition.

TENEUR EN EAU DES MOUSSES ET INTENSITÉ DES OXYDATIONS.

(Mousses recueillies au mois de mai.)

Teneur en eau % du total	80,5	62	52,4	40	16
Eau d'imbibition pour 100 gr. secs....	413	163	110	66,7	19
O^2 consommé par gr. sec.-heure..... .	0,400	0,401	0,289	0,157	0,005

2. Teneur en eau des échanges et activité cellulaire : nature des échanges.

L'expérience a mis en évidence un autre phénomène. Ce n'est pas seulement l'intensité des échanges qui varie quand varie l'hydratation. *La nature des échanges dépend, elle aussi, de la teneur en eau de la cellule.* Quand on fait varier progressivement cette teneur, le quotient respiratoire $\frac{CO^2}{O^2}$, indice de la forme des dégradations, varie progressivement. Voisin de l'unité chez l'Hypnum par exemple, quand l'hydratation est égale ou supérieure à 60 % secs, il s'élève au fur et à mesure qu'on abaisse cette teneur.

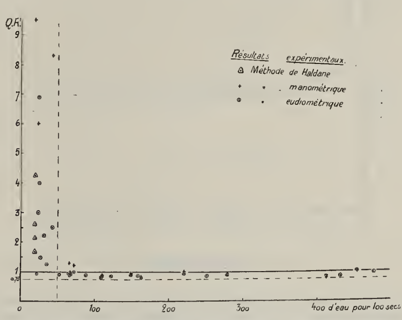


FIG. 5. — Valeurs expérimentales du quotient respiratoire en fonction de la teneur en eau des Mousses. En abscisses, les teneurs en eau. En ordonnées les valeurs obtenues par les diverses méthodes de détermination du quotient respiratoire.

On retrouve ce phénomène, quelle que soit la méthode employée pour l'étudier. Les expériences complémentaires montrent que la sortie d'acide carbonique observée est bien le résultat d'un phénomène respiratoire. Le CO^2 retrouvé n'existait pas dans la

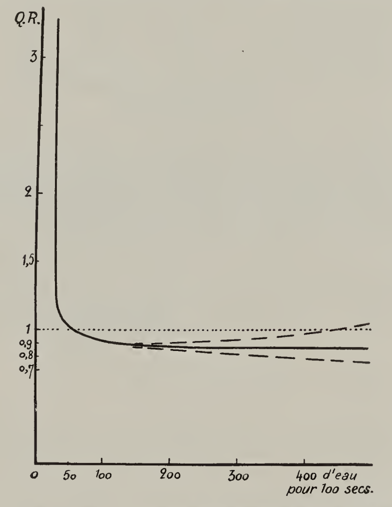


Fig. 6. — Courbe schématique de la variation des quotients respiratoires chez les Mousses, en fonction de l'imbibition.

Mousse humide ; il ne s'est pas accumulé au cours de la dessiccation. Il ne s'est pas accumulé après la dessiccation. D'autre part, la Mousse sèche dégage autant de CO^2, qu'elle soit laissée dans l'air ou placée dans le vide. La sortie d'acide carbonique n'est donc pas alors une respiration aux dépens de l'oxygène libre, mais un processus de vie anaérobie.

Autrement dit, *la teneur en eau peut conditionner le passage de la respiration à la fermentation,* des oxydations totales aux dégradations partielles de type anaérobie.

Ces phénomènes, étudiés d'abord chez l'Hypnum, ont été retrouvés depuis chez divers autres tissus végétaux.

3. **Teneur en eau et activité cellulaire : assimilation chlorophyllienne.**

La teneur en eau, qui influe sur l'intensité et la nature des dégradations, conditionne-t-elle les synthèses ? Nous avons pris comme type de celles-ci l'assimilation chlorophyllienne. Mais il a fallu créer une technique pour l'étudier sur les objets que nous avions choisis, et placer ceux-ci dans des conditions variées de température, d'éclairement, de concentration du CO^2 dans l'atmosphère. Nous avons alors constaté — par exemple sur Hypnum — que l'*assimilation chlorophyllienne dépend étroitement de la teneur en eau des tissus verts.* Elle en dépend plus étroitement encore que la respiration.

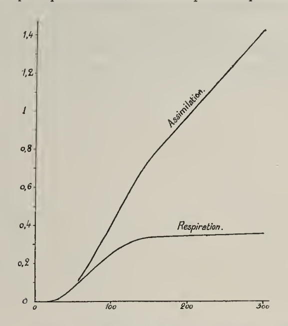


Fig. 7. — **Variation de la respiration et de l'assimilation de la Mousse, en fonction de la teneur en eau.**

Aux faibles teneurs en eau, l'assimilation est faible ou nulle. Chez Hypnum un tissu qui contient déjà 50 % d'eau n'assimile qu'à peine. Ainsi une hydratation qui permet à la Mousse de respirer, ne lui permet pas d'assimiler.

Quand on dépasse cette teneur en eau, l'*assimilation s'accroît quand croît l'hydratation.* Par exemple, des Mousses placées à 25° dans une atmosphère à 5 % de CO^2 et éclairées

par des lampes de 200 bougies, assimilent en CO^2 par gr. sec.-heure quand leur hydratation. passe à :

71 106 et 266 % : 0,062 0,925 et 1,850

L'assimilation croît comme la respiration, mais plus vite que celle-ci :

Exemple :

Teneur en eau pour 100 gr. secs	37,4	52,8	171	256	266
Quotient $\frac{O^2 \text{ de l'assimilation}}{O^2 \text{ de la respiration}}$	0,63	1,09	2,60	4,85	5,25

Elle continue à s'accroître quand la respiration a atteint son maximum.

Enfin la comparaison des effets d'un éclairement de plus en plus intense indique que la teneur en eau influe aussi sur l'utilisation de la lumière.

4. « **Masse active et rendement biotique** ».

L'influence de la teneur en eau sur l'activité de la cellule, sur les oxydations et les synthèses est donc manifeste. Ce résultat nous a permis d'aborder à notre tour une question controversée. On a déjà pensé à rapporter l'intensité des échanges cellulaires à quelque

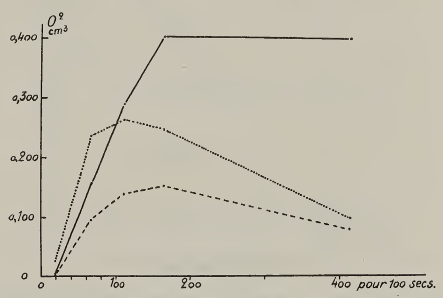


Fig. 8. — Oxygène absorbé en une heure par gramme de Mousse, par gramme de substance sèche et par gramme d'eau, en fonction de la teneur en eau de la Mousse.

En trait ponctué, valeurs rapportées au gramme de Mousse. En trait plein, valeurs rapportées au gramme de substance sèche. En trait pointillé, valeurs rapportées au gramme d'eau.

chose de la cellule. On peut la rapporter — et nous venons de le faire — à l'ensemble de la substance sèche. On peut aller plus loin ; et dans cet ensemble choisir un élément qui en serait la « masse active ». Par exemple on a proposé de choisir les substances azotées, de rapporter l'activité à la teneur en azote.

L'exemple de l'eau nous amène à une idée très différente. Nous voyons en effet qu'en enrichissant progressivement la cellule en eau, les échanges augmentent d'abord de plus en plus vite — puis, après qu'une certaine teneur en eau a été atteinte, de plus en plus lentement. Si nous voulions rapporter les échanges à l'eau, constituant cellulaire — et nous serions en droit de le faire — nous verrions qu'une masse d'eau ajoutée à celle qu'imbibait déjà le protoplasma ne produit pas toujours le même effet : elle modifie les oxydations, par exemple, d'une manière différente suivant la teneur en eau déjà acquise. Il y a plus : si on augmente dans la substance sèche la concentration d'un élément — disons le glucose — nous voyons qu'une même masse d'eau modifie alors d'une autre manière les échanges. Ainsi une même masse d'eau peut être inégalement « active » suivant la masse des divers constituants, et d'abord celle de l'eau elle-même qui est présente dans la cellule. *L'activité ne dépend donc pas seulement d'un constituant considéré isolément,* mais, à chaque moment, *du rapport des concentrations des divers constituants.*

Il nous a dès lors semblé que la notion vraiment féconde n'est pas celle de l' « activité » d'une masse ; mais celle du *rendement* de cette masse en fonction des masses des autres constituants présents. Ce « rendement biotique » est déterminé de la façon suivante : si un tissu d'une teneur en eau donnée absorbe x_1 cm³ d'oxygène à l'heure et qu'on fasse fixer

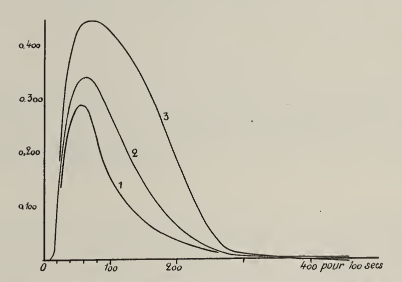


Fig. 9. — Courbe du rendement hydrobiotique en fonction de la teneur en eau de la Mousse. En ordonnées, le rendement exprimé en cmc. d'oxygène absorbé. La courbe 1 correspond à une Mousse peu chargée de substances de réserves ; la courbe 2 à une Mousse dont les réserves sont abondantes ; la courbe 3 à une Mousse artificiellement surchargée de glucose.

par ce tissu une masse de M grammes d'eau telle qu'elle ne change pas très sensiblement la teneur en eau, l'oxygène absorbé deviendra x_2 cm^3 à l'heure. La quantité $x_2 - x_1$ sera le rendement de M grammes d'eau et $\frac{x_2 - x_1}{M}$ définira le rendement de 1 gr. d'eau pour la teneur en eau donnée.

Nous avons étudié ce « rendement biotique » de l'eau (ou « rendement hydro-biotique ») dans différentes circonstances. La courbe ci-dessus montre que, les autres constituants demeurant fixes, à une température donnée, le rendement passe par un maximum pour une certaine teneur en eau. Ce maximum d'oxydations peut avoir pour des tissus végétaux très dissemblables une valeur voisine ; mais il correspond à des imbibitions très différentes des tissus considérés. Par exemple, le maximum d'oxydations est voisin de 0,48 cm^3 par gramme sec. et par heure pour les Mousses et diverses espèces de graines. Mais la teneur en eau à laquelle il correspond est de 33 % pour les Mousses ; 69,5 pour la graine de Fève ; 42,7 pour la graine de Maïs et 23,4 pour la graine d'Arachide. D'autre part le rendement pour un même tissu varie suivant que celui-ci est plus ou moins chargé en glucose. D'une façon générale, il y a un certain équilibre des composés présents dans la cellule, pour lequel l'activité est à son optimum : par exemple, pour lequel les synthèses balancent les dégradations.

IV

TENEUR EN CONSTITUANTS DE LA CELLULE LIÉS A L'EAU ET ACTIVITÉ CELLULAIRE

---

1. Teneur en glucose.

L'eau n'est pas le seul constituant qui influe sur l'activité de la cellule. Peut-être n'agit-elle qu'en changeant les concentrations des composés qui lui sont liés. On doit donc, en changeant cette concentration, influer sur l'activité. On savait — et nous avons confirmé — que les oxydations d'un tissu végétal enrichi en glucose augmentent. Par exemple, pour une même teneur en eau, voisine de 80 % une Mousse recueillie en mai consomme 0,40 cm^3 d'O^2 par gr. sec.-heure. Si elle est chargée de glucose, elle en consomme 0,545. Pour une teneur en eau voisine de 60 % la consommation est dans le premier cas de 0,401; dans le second de 0,584. Pour une teneur de 40 % : 0,157 et 0,207.

De plus, le rendement biotique de l'eau s'accroît si le tissu est chargé en glucose.

2. Teneur en électrolytes.

Nous avons pu montrer, par l'étude de l'action sur les échanges de la Mousse d'une trentaine d'électrolytes, que la concentration des tissus en acides, bases et sels influe profondément sur l'intensité des échanges [192, 206, 213, avec PLANTEFOL].

Nous avons immergé des Mousses dans des solutions d'électrolytes de concentrations variées (pendant 48 heures dans les solutions de sels, pendant 2 heures dans les acides) ; puis nous avons examiné leurs échanges.

ACTION DES SELS.

Nous avons étudié, par détermination de l'O^2 consommé et du CO^2 produit, l'action des sels suivants : $NaCl$ — $NaNO^3$ — Na^2SO^4 — Na^2SiO^3 — Na^3PO^4 — $NaCH^3COO^3$, et d'autre part : $NaCl$ — KCl — $CaCl^2$; puis Na^2SO^4 — $Al(SO^4)^3$ — $La(SO')^2$. Les concentrations utilisées ont été différentes suivant les cas et ont varié entre $\frac{N}{1.000}$ et N. D'une façon générale, les solutions salines exercent une action sur la respiration et cette action est toujours de même sens : la respiration est *augmentée* pour certaines concentrations, puis *diminuée* pour des concentrations plus fortes.

En voici un exemple. Pourcentage d'augmentation de l'élimination du CO^2, par rapport aux témoins (100) quand les Mousses ont été auparavant placées dans des solutions de Na^2SO^4 des concentrations suivantes :

$\frac{N}{100}$	$\frac{N}{10}$	$\frac{N}{5}$	$\frac{N}{2}$	N
95	355	225	222	67,3

Mais les différents sels agissent inégalement. Le maximum de leur action se produit pour des concentrations différentes. Par exemple $\frac{N}{25}$ pour $NaNO^2$; $\frac{N}{10}$ pour Na^2SO^4 et Na^4PO^3; $\frac{N}{2}$ pour NaCl et $NaCH^3CO^3$, pour ce qui est des sels de sodium. Le maximum atteint n'est pas toujours le même, mais il est de même ordre de grandeur.

Les *chlorures* de sodium et de potassium augmentent les oxydations à partir de $\frac{N}{10}$ jusqu'à la concentration de $\frac{N}{2}$ au delà de laquelle ils les abaissent. Le chlorure de calcium abaisse progressivement les oxydations à partir de $\frac{N}{10}$. Le sulfate d'aluminium augmente légèrement les oxydations vers $\frac{N}{100}$, puis les diminue considérablement.

Action des acides.

Nous avons étudié l'action de HCl — HNO^3 — H^2SO^4 — H^3PO^4; et des acides acétique, butyrique, citrique, picrique, aux concentrations allant jusqu'à $\frac{N}{10}$.

L'action des acides, elle aussi, se traduit par une augmentation des oxydations pour les faibles concentrations et une diminution pour les concentrations plus fortes.

Mais les concentrations actives sont beaucoup plus faibles que les concentrations actives des sels; et les acides agissent beaucoup plus vite.

Exemple :

HCl............................	$\frac{N}{1.000}$	$\frac{N}{300}$	$\frac{N}{100}$	$\frac{N}{50}$	$\frac{N}{25}$
	109	165	142	104	60,5

L'étude parallèle de l'oxygène consommé et de l'acide carbonique produit fait apparaître un fait intéressant. L'addition de sels ou d'acides aux tissus végétaux ne modifie pas seulement l'intensité, mais encore la nature des échanges. En effet, suivant la concentration de l'électrolyte surajouté, *le quotient respiratoire change*. Dès que les concentrations s'élèvent assez pour porter l'intensité respiratoire à son maximum, on voit le quotient se rapprocher de l'unité ou l'atteindre. Quand, sous l'influence d'une concentration plus forte, les échanges diminuent, le quotient peut s'éloigner de l'unité en prenant, suivant le cas, une valeur inférieure ou supérieure à 1.

Exemples :

Action de Na^2SO^4........................	$\frac{N}{100}$	$\frac{N}{10}$	$\frac{N}{5}$	$\frac{N}{2}$	N	
Quotient respiratoire NaCl..............	0,78	0,95	1	1,02	0,92	(témoin à 0,74)
Quotient respiratoire....................	0,81	0,90	1,01	1,02	1,09	(témoin à 0,73)

L'action exercée par les électrolytes est durable. Nous avons pu la suivre pendant plusieurs jours.

On peut, pour chaque électrolyte considéré, calculer un « rendement biotique ». Dans la grande majorité des cas on observe, comme pour l'eau, qu'au delà d'une certaine concentration, le rendement diminue. Il peut même devenir négatii : l'augmentation de concentration produit alors un effet nocif, les échanges tombant au-dessous de ce qu'ils étaient normalement. Certains ions ont dans la cellule une concentration telle qu'elle ne peut être élevée sans que cet effet nocif se manifeste.

Parmi les constituants de la cellule liés à l'eau il est en dont il est bien malaisé de faire varier à volonté la concentration. Tels sont les protides et les lipides. Mais il n'est pas impossible de troubler la liaison qu'ils ont avec l'eau ; par exemple en faisant pénétrer dans la cellule des « précipitants » comme l'acide picrique ou des corps solubles dans les lipides comme le chloroforme [220, avec Plantefol]. Il est remarquable que l'acide picrique augmente d'abord les oxydations ; puis, à partir d'une certaine concentration, les diminue progressivement et les abaisse peu à peu au-dessous de la normale.

Quant à l'action du chloroforme, elle dépend de la nature du tissu végétal étudié. On sait qu'un assez grand nombre de faits semblent indiquer que les petites doses d'anesthésiques généraux produisent un effet différent et souvent inverse de celui des doses élevées. Plusieurs auteurs ont signalé que les petites doses de chloroforme ou d'éther augmentent les échanges de certains tissus végétaux (Elfving, Lauren, Gerber, etc., etc.), Nous avons retrouvé le phénomène sur les tissus de l'Endive. Les doses plus fortes diminuent les échanges. Par exemple. en présence d'air contenant 41, 104, 165, 717 mgr. de $CHCl^3$, 'oxygène consommé par les tissus de l'Endive présente, par rapport à la normale, une variation de + 78 %; — 1 ; — 34; — 94 % ; le quotient s'élevant progressivement. D'autres tissus augmentent, puis diminuent leur élimination d'acide carbonique, mais semblent diminuer d'emblée leur consommation d'oxygène.

V

L'OXYGÈNE ET L'ACIDE CARBONIQUE, CONSTITUANTS CELLULAIRES TENSION DE L'OXYGÈNE, DE L'ACIDE CARBONIQUE ET INTENSITÉ DES OXYDATIONS

Nous venons de voir que la concentration des constituants cellulaires fondamentaux influe profondément et sur l'intensité et sur la qualité des échanges des cellules. Parmi les corps qui se trouvent toujours dans les tissus vivants, il en est — et d'une importance capitale — qui résultent de leurs échanges gazeux avec l'atmosphère. A l'état normal, de l'oxygène, de l'acide carbonique sont constamment présents dans les cellules. D'un point de vue physiologique ce sont, eux aussi, des constituants cellulaires fondamentaux indispensables à la vie. Le métabolisme profond dépend de leur présence ou de leur absence. Bien plus, ils conditionnent l'équilibre cellulaire, puisqu'ils figurent parmi les facteurs de l'équilibre acide-base et de l'équilibre d'oxydo-réduction. Telle est l'idée directrice qui nous a poussés à nous poser pour ces constituants comme pour les autres, la question : dans quelle mesure l'intensité des échanges, leur nature dépendent-ils de la concentration de l'oxygène et de l'acide carbonique ?

La mesure directe de la tension de ces gaz dans la cellule est difficile. Mais nous avons un moyen indirect d'être renseignés sur elle. L'oxygène, l'acide carbonique, avant de se combiner dans le protoplasma, doivent s'y dissoudre. En première approximation, à l'état de régime, la concentration à laquelle on les y trouvera dépendra donc, pour des raisons physiques, de la tension de O^2 et de CO^2 dans l'atmosphère où sont placés les tissus. Nous pouvons donc, pour approcher le problème, étudier l'influence de cette tension sur les échanges généraux. En posant ainsi la question, nous ne faisons d'ailleurs rien d'artificiel : dans les organismes supérieurs végétaux et animaux, les divers tissus sont inégalement ravitaillés en oxygène, et les divers types d'animaux ont une circulation organisée de telle sorte que des organes analogues baignent dans des milieux diversement oxygénés.

Influence de la tension d'oxygène de l'air sur la consommation d'oxygène par les végétaux.

L'influence de la tension de l'oxygène dans l'atmosphère sur la valeur des oxydations, chez les végétaux, était fort mal connue. Les travaux de de Saussure, Godlevsky, Stich, de Boer n'apportaient sur la question que des faits isolés et contradictoires. Ils étaient

rendus confus par la superposition de phénomènes de croissance aux phénomènes d'entretien. Nous avons repris totalement la question en ne travaillant que sur des tissus qui ne soient pas en voie de croissance, en améliorant la technique des expériences, enfin en essayant d'annuler, dans le calcul des résultats, les variations individuelles (comparaison non plus de masses égales aux masses témoins, mais de masses respirant également). Nous croyons être arrivés à une précision beaucoup plus grande que nos devanciers [234, avec Chevillard, Hamon, Plantefol].

Notre étude a porté sur deux tissus verts (tige feuillée de Mousses ; feuilles de Cresson), sur deux types d'organes de réserve dans leur phase de repos (tubercules de Pomme de terre ; Navets), enfin sur des tissus de Champignons de couche parvenus à leur maximum de développement.

La discussion des résultats amène à des conclusions tout à fait nettes. Dans des atmosphères où la tension d'oxygène a été échelonnée, *les tissus des végétaux aériens présentent une consommation d'oxygène d'autant plus faible que la tension d'oxygène est plus basse.* En voici un exemple (Hypnum) :

Tension de O^2 en % dans l'atmosphère	20,85	14,72	10,01	4,87	1,69	0,95	0,06	Vide
Consommation de O^2 (en gr. sec. heure)...............	0,451	0,396	0,347	0,248	0,153	0,149	»	»

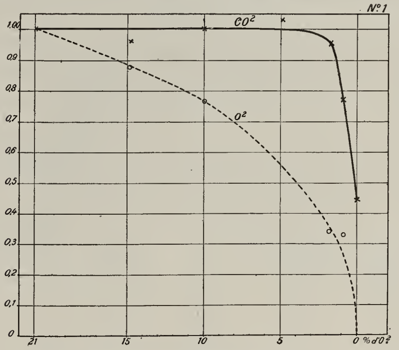


Fig. 10. — Variation des échanges gazeux, chez *Hypnum triquetrum*, en fonction de la tension d'oxygène de l'atmosphère.

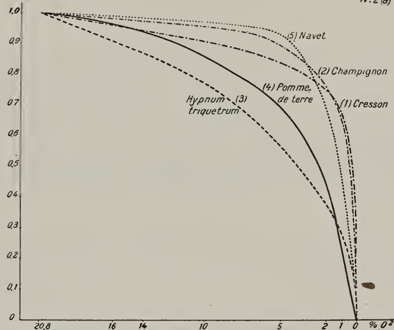


Fig. 11. — Variation de l'oxygène consommé en fonction de la tension d'oxygène, par divers tissus végétaux.

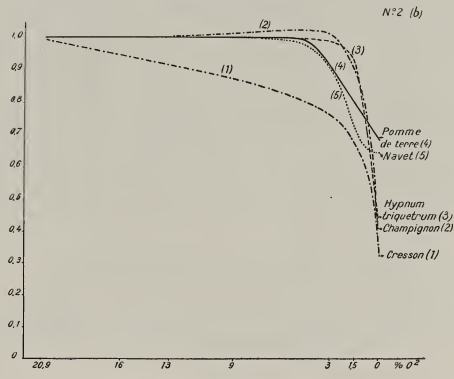


Fig. 12. — Variations du CO^2 produit, en fonction de la tension d'Oxygène, par divers tissus végétaux.

L'examen même des courbes de consommation d'oxygène en fonction de la tension extérieure indique qu'on est en présence d'un phénomène relativement simple. On peut l'exprimer en disant que, pour chaque tissu, *la consommation d'oxygène est proportionnelle à la tension de ce gaz,* la loi de proportionnalité ayant l'allure d'une loi logarithmique.

La tension d'oxygène est donc un des facteurs de la vitesse des oxydations. Ce que nous avons vu antérieurement nous montre que ce n'est que l'une des concentrations agissantes parmi les autres. Par exemple, pour une même tension de O^2, les Mousses inégalement chargées en glucose réagissent inégalement.

Enfin, un autre facteur dépend de la composition propre de chaque tissu. En effet, les différents tissus placés à une même tension d'oxygène n'ont pas la même intensité d'oxydation ; et, quand on abaisse la tension, ne réagissent pas de la même façon. Ce ne sont pas d'ailleurs les tissus dont la respiration à l'air est la plus forte qui présentent la diminution la plus rapide de la consommation d'oxygène, quand on abaisse la tension de ce gaz dans l'atmosphère. La réaction du tissu est une de ses caractéristiques spécifiques.

Influence de la tension d'oxygène dans l'air sur la consommation d'oxygène chez les animaux.

Le problème est ancien ; car c'est, si l'on veut, celui de l'asphyxie. Mais il a été obscurci parce qu'on n'a pas toujours défini avec assez de rigueur ce qu'on entendait par asphyxie. Une critique expérimentale plus serrée [216, avec Cordier et Magne] nous a amenés à bien distinguer, au point de vue de leurs effets, l'asphyxie par privation d'oxygène, l'asphyxie par intoxication carbonique, l'asphyxie mixte.

A ne considérer que l'effet du manque d'oxygène, ou celui des tensions d'oxygène progressivement abaissées dans l'air inspiré, on constate un fait très clair.

Chez les animaux inférieurs, et même chez les Mammifères comme le Lapin, l'*abaissement de la tension d'oxygène dans l'air au-dessous d'une valeur limite provoque une diminution de la consommation d'oxygène.*

Pour rendre le phénomène tout à fait net, il faut éliminer la consommation d'oxygène supplémentaire due à la polypnée que déclenche l'abaissement du taux de l'oxygène. On y parvient soit en anesthésiant l'animal à l'uréthane, soit en opérant sur un animal à bulbe coupé, dont la vie est entretenue par une respiration artificielle régulière et suffisante. Voici quelques valeurs expérimentales qui montrent le phénomène :

	Tension O^2 abaissée à	Consommation de O^2 par minute en cm^3 dans l'air	dans l'atmosphère à faible tension	de nouveau dans l'air
	5,01	21,75	6,72	22,48
	4,78	27,40	5,50	26,16
	4,72	22,80	2,73	22,73
	4,65	18,77	4,09	
	3,95	19,20	2,85	
Animaux anesthésiés...	4,56	33,39	9,45	39,10
	3,92	27,82	4,92	34,17

Au cours de ces expériences la respiration dans l'air appauvri en O^2 était de courte durée (1/4 d'heure environ). Mais depuis, nous avons réussi à les prolonger considérablement, sur le chien et même à faire vivre des lapins dans des atmosphères raréfiées en oxygène pendant des journées entières, et avec le même résultat (expériences encore inédites).

Ainsi se découvre un parallélisme frappant entre le comportement des animaux et celui des végétaux. On peut se hasarder à avancer que, d'une façon très générale — et chaque tissu réagissant suivant ses propres caractéristiques — la consommation de l'oxygène par les êtres vivants aériens décroît quand décroît la tension d'oxygène de l'atmosphère.

Rendement biotique de l'oxygène.

Nous voyons que, comme n'importe lequel des constituants cellulaires, l'oxygène influe sur l'intensité des échanges par sa concentration. A l'état normal, en régime, c'est une « constante cellulaire » caractéristique. Quand on en change la concentration, par exemple en changeant la tension de O^2 dans l'atmosphère, l'intensité des échanges varie, et dans le même sens que pour les autres constituants. On peut, pour l'oxygène, calculer un « rendement biotique ». Comme celui de l'eau, à partir d'une certaine concentration, le rendement de l'oxygène décroît. L'étude de ce rendement mérite d'être approfondie, et c'est un de nos travaux actuels.

Influence de la tension d'acide carbonique sur la consommation d'oxygène par les animaux.

Nous avons été amenés à étudier l'effet de la tension de CO^2 sur les échanges de la façon suivante :

Comme on l'a vu dans un exposé antérieur, l'étude des « gaz irritants » nous avait conduits à examiner de près une série de réflexes respiratoires dont le point de départ est une irritation de la muqueuse nasale.

Sensibilité drimyosmique.

L'étude de cette irritation a remis au jour un problème posé depuis Magendie, celui des nerfs de la sensibilité olfactive. Nous avons pu montrer qu'il se résout si l'on admet, à côté de la sensibilité olfactive proprement dite, dont le nerf centripète est le nerf olfactif, une autre sensibilité, à laquelle nous avons donné le nom de « drimyosmique » (sensibilité aux odeurs âcres et piquantes). Les remarquables réflexes que détermine l'irritation des fosses nasales peuvent servir de témoin à la mise en jeu de cette sensibilité. Ces réflexes disparaissent quand on coupe les trijumeaux ou qu'on les anesthésie. Le *trijumeau est donc un nerf sensoriel au même titre que la première paire.* C'est qu'en effet il ne s'agit pas ici d'une sensibilité diffuse, obtuse, analogue aux sensibilités viscérales, mais d'une véritable sensibilité sensorielle comme on va le voir.

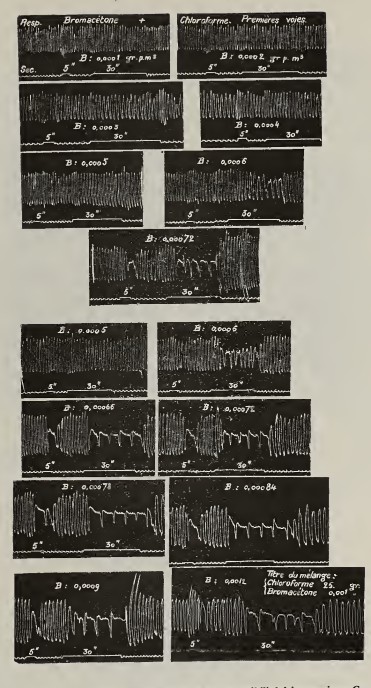
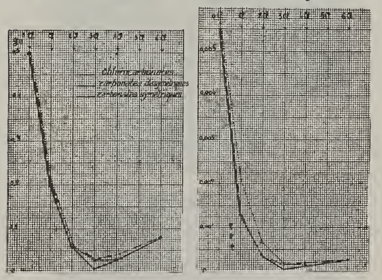


Fig. 13. — Recherche d'un seuil d'excitation de la sensibilité drimyosmique. Cas de la dibromacétone dissoute dans le chloroforme. Action sur les mouvements respiratoires; recherche de l'arrêt respiratoire réflexe. 1er essai : seuil pour 0,006 g. par m. cube. 2e essai : seuil pour 0,005 g. par m. cube. Maximum de sensibilité différentielle au voisinage du seuil.

Irritation des premières voies respiratoires par les carbonates et chlorocarbonates de méthyle chlorés.

I. Les concentrations minima irritantes sont exprimées en grammes

II. Les concentrations minima irritantes sont exprimées en molécule-grammes



III. Même tableau que II échelle 5 fois plus grande

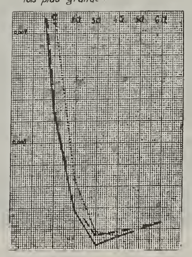


Fig. 14. — Concentrations minima irritantes des Carbonates et Chlorocarbonates de méthyle chlorés. Influence du nombre d'atomes de Cl.

Les réflexes que nous avons étudiés donnent en effet des indications assez précises pour qu'on puisse explorer cette sensibilité : d'autre part, nous disposons de composés agissant sur les terminaisons du trijumeau à très faible concentration. Ceci nous a permis de voir que chaque corps irritant n'est excitant qu'à partir d'une certaine concentration. Il existe un « seuil d'irritation » et ce seuil est caractéristique de chaque corps. Sur un même individu, on retrouve toujours la même concentration minima excitante. D'un individu à l'autre les valeurs trouvées varient ; la variation peut être très grande ; au maximum de 1 à 10. Si on fait des mesures au voisinage du seuil absolu, la sensibilité différentielle est de 1/10e. Si on augmente la concentration, on voit que l'irritation paraît suivre la loi de WEBER.

Les différentes espèces animales présentent une sensibilité drimyosmique très inégale.

L'espèce la plus sensible parmi les animaux de laboratoire est le Lapin.

Quand on compare la sensibilité drimyosmique à la sensibilité olfactive, on trouve, comme il fallait s'y attendre, que la seconde est plus « exquise ». Il suffit de rappeler que la plus petite concentration de mercaptan perçue par nous dans l'air est de 0.000.000.04 g. Mais certains corps comme le camphre ne sont perçus qu'à la concentration de 0.000.5 gr. Or chez le Lapin la sensibilité drimyosmique décèle dans l'air la bromacétone, par exemple, ou l'acroléine, à la dose de 0.001 gr., ce qui est du même ordre de grandeur. Il s'agit donc bien et à cause de son acuité et à cause de ses caractères généraux, d'une sensibilité sensorielle.

Elle présente à l'expérimentateur cet avantage qu'elle peut être explorée au moyen de composés chimiquement définis [195, 211]. On peut alors mettre en évidence une remarquable dépendance entre le pouvoir irritant et la configuration moléculaire de ces composés. Nous avons pu étudier à ce point de vue la série des carbonates et des chloro-carbonates de méthyle chlorés : nous avons reconnu que le nombre d'atomes d'halogène, influe considérablement sur leur pouvoir : le pouvoir s'accroît progressivement, mais de moins en moins jusqu'à ce que trois atomes de Cl aient été introduits ; il diminue ensuite. La position de ces atomes n'a pas une moindre influence : la répartition symétrique ou la moins dissymétrique des atomes de Cl diminue le pouvoir irritant.

L'inhibition des échanges par voie réflexe.

Quand on irrite, chez le Lapin, la muqueuse nasale au moyen de corps mettant fortement en jeu la « sensibilité drimyosmique », si on étudie en même temps les échanges gazeux de l'animal, on constate que ces échanges diminuent pendant un temps plus ou moins long [204, avec MAGNE et PLANTEFOL].

La consommation d'oxygène et la production d'acide carbonique diminuent. Elles peuvent tomber au dixième de leur valeur normale et se maintenir à ce taux pendant une irritation qui parfois dure *trente minutes.*

En voici un exemple :

Temps (minutes)	Ventilation (cm3 par minute)	O^2 consommé cm3	CO^2 produit cm3	Nombre de respirations
—	—	—	—	—
0,5	930	23,0	21,6	61
7,12	777	18,6	18	54
14	Action du chlore sur la muqueuse nasale			
14,19	60	1,4	1,3	5
22,27	49	1,4	1,1	4
28,33	47	2,5	1,6	4
39,44	47	2,5	2,3	3
	Fin de l'irritation			
46,51	358	15,6	18,6	20
54,59	424	13,1	15,3	26

Cette diminution des échanges généraux (qui est plus importante chez les jeunes sujets) n'est suivie que d'une augmentation compensatrice insignifiante ou nulle en ce qui concerne l'oxygène et l'acide carbonique, toujours nulle en ce qui concerne la ventilation. L'animal paraît être passé simplement par un stade de « vie ralentie » pendant la période d'irritation.

Il y a là un phénomène singulier, une inhibition des échanges tissulaires par voie réflexe. Mais l'excitation d'aucun nerf sensitif autre que le trijumeau n'en produit d'analogue. Ces phénomènes ne se produisent plus si on coupe les trijumeaux ou qu'on anesthésie leurs terminaisons.

Mécanisme de l'inhibition des échanges.

Quel est le mécanisme de cette action ? L'irritation, en même temps que l'inhibition des échanges, détermine un ralentissement cardiaque, et aussi une excitation des splanchniques qui se traduit par une décharge d'adrénaline. Mais aucun de ces phénomènes ne peut rendre compte de l'arrêt des oxydations [205, avec Magne et Plantefol ; 215, avec Cordier et Magne].

Mais l'irritation produit un autre effet : c'est une inhibition bulbaire. Cette inhibition peut être intense. Elle provoque toujours un ralentissement respiratoire. Elle peut aller jusqu'à déterminer une syncope respiratoire de l'animal, et même une syncope mortelle [169, avec Magne et Plantefol].

Or, chez l'animal normal, l'acide carbonique, même à faible concentration, excite les centres respiratoires bulbaires. Chez notre sujet, cette excitation ne se produit pas. Bien que la teneur en CO^2 s'accroisse dans l'air alvéolaire, il n'y a pas d'augmentation de la ventilation. Cela peut donner la clef du mécanisme cherché [216, avec Cordier et Magne].

L'inhibition des échanges par action du CO^2.

En effet, chez l'animal normal, de l'excitation des centres bulbaires par le CO^2 résulte une accélération des mouvements respiratoires ; c'est-à-dire un travail musculaire qui a

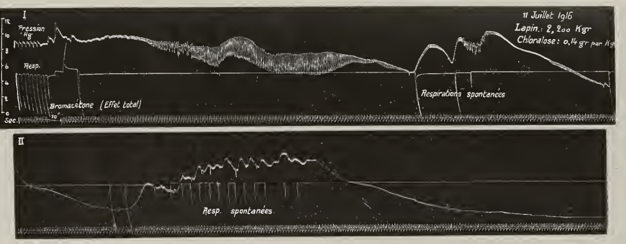


Fig 15. — Inhibition des ceotres respiratoires, syncope respiratoire provoquées par l'irritation de la muqueuse nasale. Effet d'un passage sur cette muqueuse, pendant 10 secondes, d'un courant d'air contenant de la Dibromacétone. La respiration s'arrête; le cœur continue à battre mais modifie progressivement son rythme. La pression artérielle tombe peu à peu. Quelques respirations suspirieuses spontanées se produisent encore de temps en temps. Chaque fois la pression remonte pour retomber définitivement quand la respiration s'est finalement arrêtée complètement.

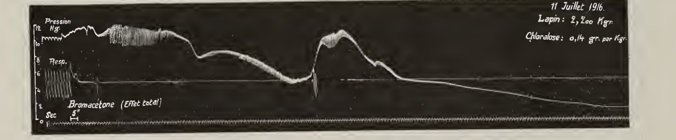


Fig. 15 *bis*. — Inhibition des centres respiratoires par irritation de la muqueuse nasale. Effet d'un passage sur cette muqueuse, pendant 5 secondes, d'un courant d'air contenant de la Dibromacétone. Arrêt de la respiration. Effet sur la pression artérielle. Deux respirations spontanées font remonter la pression, qui ensuite tombe définitivement (Graphique de « syncope respiratoire »).

comme contre-partie une augmentation des échanges. Cette augmentation — effet classique de l'action du CO^2 — est indirecte. Elle dépend seulement de la polypnée.

Supposons que nous la supprimions, soit en curarisant l'animal, soit en lui sectionnant le bulbe et en entretenant artificiellement la respiration suivant un rythme normal. Nous pourrons alors étudier non plus l'effet indirect du CO^2, mais son effet direct sur les oxydations de l'organisme. L'expérience montre alors que le contre-coup de la polypnée masquait un phénomène d'un tout autre ordre.

Paul Bert avait vu que si on fait inspirer à un animal des doses massives de CO^2, on provoque des effets analogues à ceux de l'anesthésie. Chez nos animaux, la concentration en jeu est faible : la teneur du sang en CO^2 n'augmente pas. Seulement, dans le cas d'un animal intact, les petites doses de CO^2 provoquent la polypnée. Chez nos animaux, on constate que, même aux faibles doses, l'*acide carbonique diminue les échanges respiratoires*, et les diminue *proportionnellement à sa teneur dans l'air inspiré.* Ainsi l'acide carbonique produit des effets antagonistes suivant qu'il agit sur le bulbe ou sur les tissus. Il excite le bulbe, produit un accroissement des mouvements de ventilation, augmente ainsi les échanges. Au contraire il inhibe les mutations dans les tissus et produit une diminution des échanges. En voici un exemple :

Lapin 2 kgr. 500. Anesthésie à l'uréthane :

Volume expiré par minute	Composition de l'air inspiré CO^2 surajouté %	O^2 consommé en cm^3 par minute
1.550	0,03	31,4
2.905	4,28	27,3
3.011	7,84	16,8

Chez la Souris, les échanges pour une faible dose de CO^2, peuvent descendre au 1/3 de leur valeur.

Ainsi donc nous pouvons dire que si on change la tension de l'oxygène ou celle de l'acide carbonique dans le milieu qui entoure les cellules, on change du même coup leur consommation d'oxygène. La tension de ces gaz — constituants cellulaires normaux — comme la concentration des autres éléments de la cellule conditionne l'intensité des échanges. Influe-t-elle, elle aussi, sur la qualité de ces échanges ?

VI

INFLUENCE DE LA TENSION D'OXYGÈNE SUR LA NATURE DES ÉCHANGES CHEZ LES VÉGÉTAUX

Pour étudier les variations qualitatives du métabolisme, on peut se servir des données fournies par l'examen des échanges gazeux. Mais sous la simplicité apparente de ceux-ci se cachent en réalité des phénomènes très complexes. Aussi l'étude que nous voulions faire s'est-elle montrée très laborieuse. Elle a nécessité la création de toute une technique ; et des milliers d'opérations analytiques [233, 234, 235, 266 avec PLANTEFOL et aussi HAMON, CHEVILLARD].

Dès l'abord un phénomène imprévu nous a montré la complexité des échanges.

Les oxydations extrinsèques.

Quand on constate qu'un tissu végétal consomme de l'oxygène, élimine de l'acide carbonique, on est tenté de croire qu'il s'agit là toujours d'une « respiration » ; c'est-à-dire que ces échanges sont le témoin d'une action intracellulaire. Or il peut n'en être rien.

Nous avons découvert que si certains tissus végétaux (Mousses, Hépatiques aériennes, etc.) se trouvent dans un milieu aqueux, en présence de corps oxydables dissous et d'oxygène, elles peuvent provoquer l'oxydation de ces corps. Par exemple si des tiges feuillées d'Hypnum sont placées dans une solution *d'acide oxalique* $\frac{N}{25}$ *en présence d'oxygène, il se produit une oxydation qui peut aller dans les conditions optima jusqu'à la destruction de tout l'acide.*

Cette propriété des Mousses est inégalement marquée suivant les échantillons. Certaines formes écologiques paraissent particulièrement actives [212, 213, 214, 219 avec HOUGET et PLANTEFOL, 217 avec FROMAGEOT]. Cette oxydation présente les modalités suivantes : L'oxydation ne se produit pas si l'acide oxalique est neutralisé. Il existe un optimum de concentration de l'acide oxalique, pour lequel l'action est maxima. En deçà, l'oxydation est complète, mais la vitesse de dégradation faible. Au delà l'oxydation devient incomplète et la vitesse de réaction est très réduite. Il s'agit bien là d'une « combustion totale » ; tout l'acide peut être éliminé sous forme de CO^2. Bien plus. L'oxygène libre est nécessaire pour produire la réaction ; celle-ci ne se produit pas dans le vide en présence d'accepteurs d'hydrogène tels que le bleu de méthylène ou le soufre. Le phénomène paraît

donc mettre en jeu une activation de l'oxygène libre. Mais ce n'est pas une « oxydation respiratoire ». C'est un processus différent.

Tout d'abord, l'élévation de la température n'influence pas cette oxydation comme elle influence la respiration. Une élévation de 20° n'augmente pas l'oxydation, mais la diminue plutôt. D'autre part, lorsque la Mousse étant placée dans la solution d'acide oxalique, on ajoute à celle-ci de l'uréthane, de la phényluréthane ou de l'acide cyanhydrique, l'oxydation se produit comme en l'absence de ces réactifs. Mais surtout la respiration disparaît quand on chauffe la Mousse à une température de 50° environ. Au contraire les oxydations ne cessent pas après chauffage pendant 3/4 d'heure à 96° dans l'eau. Elles persistent après l'action de quelques-uns des précipitants ordinaires du protoplasma (formol, sels de métaux lourds et de métaux plurivalents), des solvants des graisses agissant à froid, des oxydants faibles (eau oxygénée), des oxydants forts à faible concentration, des réducteurs comme le diaminophénol, l'hydroquinone. On ne peut les arrêter que par l'action de l'acide osmique, de l'acide picrique à saturation, de l'ozone, de l'eau de chlore, des hypochlorites, de l'eau de brome en forte concentration, du bisulfite de soude, de l'alcool chaud. L'organisation à laquelle cette propriété est liée est donc beaucoup plus résistante que celles dont dépendent la respiration et l'assimilation. Au surplus le constituant qui intervient résiste à la mort naturelle des Mousses et même à un commencement de décomposition de ces plantes. L'humus de Mousses présente les mêmes propriétés que celles-ci ; l'humus provenant de la décomposition d'autres plantes paraît actif ou inactif comme ces plantes elles-mêmes ; quand il est actif, cette activité décroît jusqu'à s'annuler dans les sols prélevés de plus en plus profondément.

Il s'agit donc là d'un phénomène naturel important, qui joue son rôle dans la constitution des sols arables, mais qui n'est pas une « respiration ». Il se rapproche au contraire de certains processus de catalyse d'oxydation en milieu hétérogène, que nous avons étudiés.

Tout d'abord si on ajoute au milieu où se produit l'oxydation certains corps « antioxygènes » les iodures, les ferri et ferrocyanures, le chlorhydrate de phénylhydrazine, on inhibe l'oxydation. Si on ajoute au milieu un peroxyde comme l'eau oxygénée, l'oxydation est inhibée d'une façon irréversible. Ces faits les rapprochent des oxydations produites par les « surfaces actives ». On sait en effet que certaines surfaces, comme celles du charbon « activé » ont la propriété d'oxyder de la même façon l'acide oxalique. Nous avons d'ailleurs montré [180, 207 avec Wurmser] que cette propriété ne s'arrêtait pas à ce seul corps. C'est ainsi qu'on peut oxyder les formiate, acétate, propionate, succinate, citrate, lactate, pyruvate de sodium, le glucose, l'alanine. L'oxydation à froid en présence de charbon est donc une propriété très générale des corps organiques, même en milieu neutre.

Ainsi une catalyse paroxydation peut être le fait de surfaces extérieures à la cellule ; elle peut être extrinsèque. Chose remarquable, une telle forme d'oxydation peut être sélective. L'oxydabilité des divers corps organiques en présence des surfaces varie, nous l'avons montré, non seulement avec la structure des corps oxydables, avec celle du catalyseur, mais avec la concentration, même quand ces corps ne sont pas adsorbés par la surface. Il s'agit donc là de phénomènes tout à fait analogues au fond, aux « oxydations respiratoires » ; et sans doute est-on amené, dans certains cas, à les confondre avec celles-ci quand on mesure les échanges gazeux globaux.

Les oxydations intrinsèques.

Il reste cependant que des oxydations se produisent à l'intérieur de la cellule. C'est sur les transformations intracellulaires que nous avons entrepris d'étudier l'influence de la tension de l'oxygène. La question a un double intérêt : l'étude de cette influence peut en effet contribuer à nous éclairer sur ces transformations elles-mêmes. Voici pourquoi :

A l'air libre, le quotient respiratoire des tissus végétaux aériens est voisin de l'unité. Cela fait présumer qu'il s'y produit des oxydations totales, du type de celles qu'imaginait Lavoisier quand il les comparait à une combustion. D'autre part, les travaux de Pasteur nous ont appris qu'il existe des cas où la vie persiste en l'absence d'oxygène ; et on a fait voir depuis (Lechartier et Bellamy ; Matruchot et Molliard) que, comme les cellules-ferments, les tissus des végétaux sont capables, en l'absence d'oxygène, de dégrader les matières de réserve et d'émettre du CO^2. Quand on transporte le tissu d'un milieu d'azote dans un milieu d'oxygène cette « fermentation » s'arrête : phénomène analogue à celui que Pasteur a décrit chez les cellules-ferments, et auquel Meyerhof a donné le nom de « réaction de Pasteur ». S'arrête-t-elle simplement ? La « fermentation » est-elle purement et simplement remplacée par la « respiration » ? Pfeffer et Pfluger ont avancé qu'il n'en est rien ; que les tissus continuent dans l'air à être le siège des transformations qui se produisent en anaérobiose ; mais que les produits formés sont comburés. La « respiration » masquerait toujours une « fermentation » sous-jacente, dont elle liquiderait les résultats. Sous une autre forme et tout au moins pour une part des dégradations, une idée analogue s'est récemment fait jour. Thunberg, Wieland ont soutenu que les déhydrases des tissus, activant en anaérobiose l'hydrogène des composés de réserve, des « métabolites », les disposent à fixer l'oxygène ; et à l'air libre, ce phénomène persistant, la respiration serait conditionnée par ce processus préalable.

S'il en était ainsi, la diminution progressive de la tension d'oxygène dans le milieu devrait avoir pour effet de rendre peu à peu apparentes les dégradations anaérobies sous-jacentes toujours présentes, jusqu'à les faire voir toutes pures quand la tension de O^2 devient nulle. Nos expériences nous ont montré que les phénomènes ne sont pas aussi simples.

Les dégradations dans l'azote.

A. — La formation de composés inoxydables, et de produits toxiques.

Nous savons bien que quand le tissu est laissé dans l'azote, les matériaux de réserve et notamment les glucides, sont dégradés. Mais les produits de cette fermentation sont-ils tels que, si le tissu avait été laissé dans l'air, ils auraient été entièrement brûlés, jusqu'aux stades ultimes de CO^2 et H^2O ? S'il n'en était pas ainsi, l'hypothèse de Pfeffer-Pfluger serait, tout au moins dans sa forme absolue, insoutenable. Les produits de la fermentation ne pourraient être le « substratum de la respiration ».

Pour résoudre la question nous avons tenté d'établir un bilan de Carbone, d'Hydrogène et d'Oxygène au cours de la vie dans l'Azote ; et puis d'établir le même bilan après

que le tissu a été ramené à l'air. Reprenant et perfectionnant une méthode Maquenne et Demoussy, nous avons poursuivi cette étude sur 22 espèces de tissus végétaux.

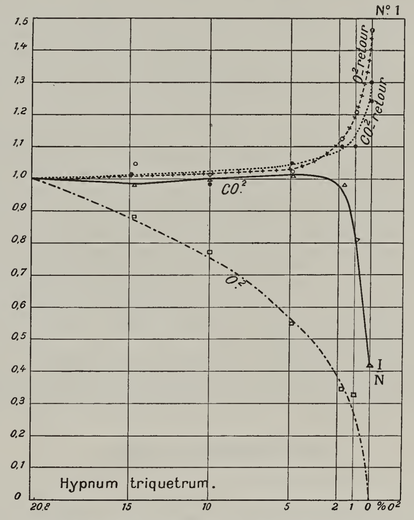


Fig. 16. — Courbes montrant les échanges gazeux de *l'Hypnum triquetrum* aux diverses tensions d'oxygène et au retour à l'air. L'une des courbes réunit les points expérimentaux obtenus pour la consommation de l'oxygène (courbe marquée O^2) dans les atmosphères à tension échelonnée d'oxygène; les points expérimentaux sont figurés par des rectangles. Une seconde courbe, marquée CO^2 réunit les points obtenus pour la production du CO^2 aux mêmes temps de l'expérience (Points expérimentaux figurés par des triangles). Les deux autres courbes, marquées CO^2 retour, O^2 retour correspondent aux échanges gazeux après retour à l'air. Points expérimentaux : CO^2 points noirs ; O^2 points blancs.

Dans tous ces tissus, quand on les met dans l'azote, il se produit bien — comme il est classique de le dire — une dégradation allant jusqu'à la sortie de CO^2. Cette sortie est très inégale suivant les tissus : l'élimination par gr. sec. et par heure varie de 0,023 (pour *Fucus serratus*) à 1,850 (pour les feuilles de Laitue).

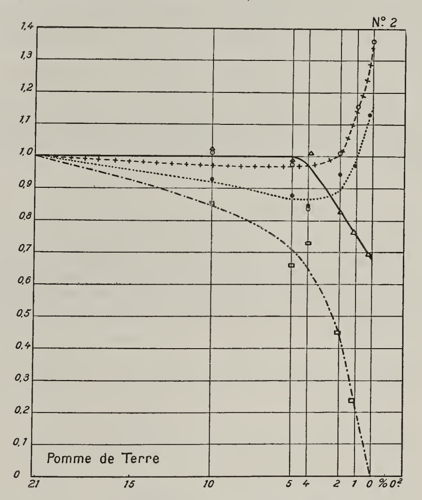


FIG. 17. — Courbes des échanges gazeux du Tubercule de Pomme de terre établies comme les précédentes.

Si on examine le bilan des dégradations, on voit que les corps formés dans l'azote sont, par rapport au glucose, parfois plus riches en carbone et toujours plus riches en hydrogène.

Ces corps formés en anaérobiose sont-ils, quand on ramène le tissu à l'air, totalement

oxydables ? Il n'en est rien. Si on ajoute la production du CO^2 pendant la période où le végétal est soumis au vide, à la production de CO^2 après le vide et si on examine la consommation d'oxygène du sujet pendant le même temps, on voit que le volume de O^2 consommé n'est jamais égal au volume de CO^2 produit. Il est toujours moindre.

On peut aller plus loin. On peut faire un bilan des réactions. On voit alors que le *Carbone des composés formés n'est pas toujours oxydable* : parfois il ne l'est pas du tout et sauf dans un cas sur 22, la moitié du carbone ne l'est jamais. Il en est de même pour l'hydrogène.

Si une partie — la plus grande partie — des composés formés en dégradation anaérobie par les tissus végétaux aérobies n'est pas immédiatement oxydable, ils ne peuvent servir de « substratum à la respiration » comme l'imaginait PFEFFER. Bien plus, dans certains cas (6 sur 22) les produits formés sont *toxiques pour le tissu.* Lorsqu'on ramène celui-ci à l'air, ses échanges sont alors *fortement diminués* par rapport à ce qu'ils étaient avant l'expérience. Il s'agit donc de produits anormaux ; et on peut dire que la dégradation en anaérobiose ne suit pas le même cours qu'en aérobiose.

B. — LA FORMATION DE COMPOSÉS OXYDABLES.

L'hypothèse de PFEFFER-PFLUGER n'est donc pas entièrement justifiée. Mais elle peut l'être partiellement. A la vérité, comme nous venons de le dire, quelques tissus (fruit du Citron, fleur d'Œillet) ont après passage dans l'azote, un métabolisme plus faible que leur témoin. Ils ont subi une véritable lésion. Mais ce n'est pas le cas général. Si on ramène à l'air le tissu laissé dans l'Azote, le plus souvent il se produit des oxydations plus intenses que celles que présente un tissu témoin laissé dans l'air pendant le même temps. En voici quelques exemples :

	O^2 témoin	O^2 sujet
Organes de réserve :		
Oignon	0,899	1,080
Navet	0,625	1,180
Pomme de terre	0,286	0,453
Feuilles :		
Chou	1,080	2,710
Cresson	2,910	4,560
Sycomore	1,320	2,600
Cryptogames :		
Hypnum triquetrum	0,385	0,460
Fucus vesiculosus	0,333	0,439
Psalliota campestris	2,410	3,740

Il y a donc, au retour à l'air, des oxydations surajoutées aux oxydations normales. Elles sont dues à la combustion de produits formés au cours de l'anaérobiose.

Il peut donc bien exister des processus de dégradation anaérobie qui sont des transformations partielles et qui se trouvent complétées dès qu'on se trouve en présence d'oxygène.

L'oxydation des produits formés est en quelque sorte différée jusqu'au retour à l'air. Nous avons donné à ces oxydations le nom d' « oxydations complémentaires ».

Les oxydations complémentaires.

Sur quoi se porte l'oxygène libre, au cours des oxydations complémentaires ? Il semble bien qu'il prenne part à deux ordres de processus distincts.

A. — L'oxygène des oxydations complémentaires, accepteur d'hydrogène.

On sait (Thunberg, Wieland, etc.) que, sous l'influence des déhydrases des tissus, certains « métabolites » et notamment les glucides, présentent une activation de leur hydrogène, qui le rend apte à réagir avec toutes sortes d' « accepteurs d'hydrogène ». L'oxygène libre n'est que l'un d'entre eux ; d'autres corps, comme le bleu de méthylène, peuvent lui être substitués. Or nous avons montré que les tissus végétaux sur lesquels nous opérions *ont un pouvoir hydrogénant* et nous avons étudié ce pouvoir [218, avec Plantefol]. Il est caractéristique de chaque tissu, mais les valeurs trouvées pour les divers tissus ne sont pas très différentes les unes des autres. Il correspond à peu près à un $rH^2 = 19$ à 20. C'est la valeur que par la méthode des microinjections ont trouvé Needham et Needham, et d'autre part Wurmser, Rapkine.

Ce pouvoir hydrogénant est le fait des constituants solubles du tissu. On le trouve *en effet identique dans les jus de presse.* C'est un fait que nous avons pu depuis nous expliquer grâce aux recherches de Wurmser : il a montré que certains composés organiques — et ces jus en contiennent à l'état dissous — sont électroactifs, qu'ils peuvent déterminer un potentiel d'oxydo-réduction.

Nous avons cherché à savoir ce que devient le pouvoir hydrogénant des tissus végétaux quand on les met en anaérobiose. Ils ne se comportent pas tous de la même façon. Le pouvoir hydrogénant de certains d'entre eux varie peu. Mais, pour la plupart, il se produit un phénomène intéressant : *le pouvoir hydrogénant augmente en anaérobiose.* Il peut correspondre alors à un $rH^2 = 16$ à 14.

Quand il y a ainsi augmentation du pouvoir hydrogénant, on peut montrer, dans certains cas, que c'est le fait d'une évolution des composés solubles du tissu : en effet les jus de presse évoluent comme le tissu lui-même. Mais dans d'autres cas le phénomène est plus complexe. On constate une évolution des jus de presse, mais lente et faible. Par contre les tissus eux-mêmes évoluent fortement et vite. L'augmentation du pouvoir hydrogénant nécessite donc alors, pour être intense, la conservation de l'organisation du tissu. Elle est le résultat d'une réaction du tissu à l'anaérobiose : la masse des substances hydrogénantes y augmente.

Ainsi, au cours de la « fermentation » dans l'azote ou le vide, il s'est formé des composés hydrogénants, susceptibles d'entrer dans des couples d'oxydo-réduction réversible. Une part des « oxydations complémentaires » correspond donc à la fixation de l'oxygène libre sur de l'hydrogène activé au cours des transformations partielles des composés organiques présents dans les tissus.

B. — L'oxygène des oxydations complémentaires et les oxydations irréversibles.

Mais ce n'est pas le seul processus en jeu. Il se produit aussi des transformations irréversibles qui font naître, nous l'avons vu, des composés carbonés oxydables. L'acide carbonique produit peut doubler au retour à l'air (feuilles ; par gramme sec. heure en cmc. de CO^2. Chou témoin : 0.990. Sujet : 2.100. Cresson témoin : 2.190. Sujet : 3.350. Sycomore témoin : 1.100. Sujet : 1.950, etc.). L'oxygène joue donc, au cours des oxydations complémentaires, un double rôle.

Ainsi l'étude de la vie anaérobie et celle du « retour à l'air » après anaérobiose nous a permis de dégager trois processus : des oxydations, d'emblée totales ; des dégradations anaérobies menant à des composés inoxydables et parfois toxiques ; des dégradations anaérobies menant à des composés oxydables soit par activation de l'hydrogène, soit autrement. Ceci nous a permis d'examiner de plus près la question que nous nous étions posée.

Influence de la tension d'oxygène sur la nature des échanges.

Nous avons vu plus haut que, quand décroît la tension d'oxygène du milieu, la consommation d'oxygène décroît. Mais la sortie de CO^2 n'est pas parallèle à la consommation d'oxygène. Pour certains tissus, alors que la consommation d'oxygène diminue, l'élimination de CO^2 reste encore élevée ; puis, si on continue à abaisser la tension de l'oxygène du milieu, on trouve une valeur — aux environs de 2 % — pour laquelle la sortie de CO^2 diminue à son tour. Le quotient respiratoire $\frac{CO^2}{O^2}$ change donc quand varie la tension d'oxygène du milieu. C'est la preuve que *la diminution de cette tension dans l'atmosphère détermine* non seulement une baisse de l'intensité des échanges, mais une *modification de la nature de ces échanges.* Nous avons essayé de préciser cette modification, en nous aidant des résultats expérimentaux que nous venons d'exposer.

Les dégradations aux basses tensions d'oxygène.

Aux basses tensions d'oxygène, on peut penser que va se développer un processus de « fermentation » analogue à celui qui se produit dans l'Azote. Et en effet, si dans ce cas encore, on applique la méthode du « retour à l'air » ; si après avoir laissé le tissu dans une atmosphère pauvre en oxygène on le ramène à la tension normale, on constate qu'il se produit des « oxydations complémentaires ». Il en est ainsi lorsque les tissus ont été laissés dans une atmosphère où la tension d'oxygène n'excède pas 5 %. Il y a donc une zone de tension entre 0 et 5 % d'O^2 où, bien qu'en présence d'oxygène libre, le tissu « fermente ». A la vérité des oxydations s'y produisent aussi, mais insuffisantes pour que l'oxygène soit fixé sur tous les composés oxydables formés. D'où l'existence simultanée de dégradations du type anaérobie et d'oxydations.

Examinons maintenant ce qui se passe aux tensions moyennes, entre 5 et 10 % de O^2. Nous voyons que, même à ces tensions, le quotient respiratoire est encore plus grand que

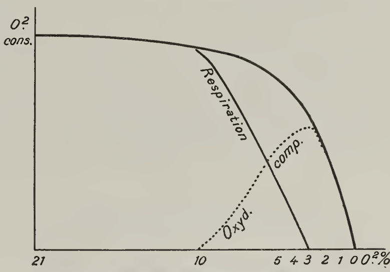


Fig. 18. — Schéma montrant l'importance relative de la respiration vraie et des oxydations complémentaires dans la consommation d'oxygène réalisée lorsque la tension d'oxygène décroît. La courbe pleine enveloppante correspond à la consommation d'oxygène globale.

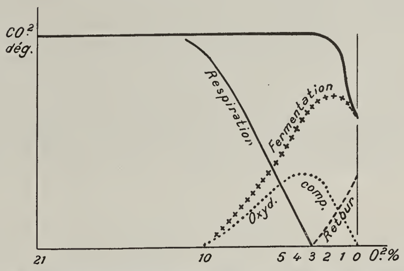


Fig. 19. — Schéma montrant l'importance relative de la respiration vraie, de la fermentation, et des oxydations complémentaires, dans la production de CO^2, pour les tensions échelonnées d'oxygène. Le trait plein supérieur correspond à la production globale de CO^2.

l'unité. Il y a donc encore « fermentation », peut-être décarboxylation. Seulement, en appliquant la méthode des retours à l'air, on ne constate plus d' « oxydations complémentaires ». L'intensité des oxydations a été suffisante pour liquider le stock des produits oxydables formés.

En échelonnant les tensions d'oxygène du milieu on rencontre donc trois zones : Une première, celle des fortes tensions de O^2 (de 20 à 10 % environ) où se produisent surtout des oxydations essentielles, directes, totales. Dans cette zone, très peu de phénomènes de fermentation. Puis une zone située entre 10 et 5 % d'oxygène où on constate à la fois des phénomènes de dégradation anaérobies et de dégradations aérobies. Ceux-ci sont alors liquidés par des oxydations. Il y a simultanément oxydations essentielles, oxydations complémentaires, formation de composés inoxydables. Enfin, aux basses tensions, les phénomènes anaérobies dominent .On constate simultanément des oxydations — mais celles-ci sont entièrement du type complémentaire — et la formation de composés inoxydables.

Ordre de grandeur des processus d'oxydation, de fermentation et d'oxydation complémentaire en fonction de la tension d'oxygène du milieu.

Nous avons essayé d'aller plus loin ; et ces processus étant qualitativement connus, d'en fixer quantitativement l'ordre de grandeur.

a) Un tissu donné présente comme on sait une certaine capacité d'oxydation, une certaine intensité des échanges, dans des conditions données de température. A la tension normale d'oxygène, les oxydations ont une certaine valeur qu'on peut apprécier par O^2 consommé, mais aussi par CO^2 perdu. Dans le vide, ou dans l'azote, ce même tissu présentera une certaine capacité de fermentation : la mesure peut en être donnée par le CO^2 éliminé. Y a-t-il, pour ce tissu, un rapport déterminé de ces deux valeurs ? Ce rapport entre CO^2 en anaérobiose et CO^2 en aérobiose a été étudié par Pfeffer, Wilson, Moeller, Boysen-Jensen, etc. On lui a donné le nom de rapport $\frac{I}{N}$ (« respiration intramoléculaire » ; « respiration normale »). Les valeurs trouvées étaient assez irrégulières. Nos nouvelles techniques et aussi un autre mode de calcul (comparaison du tissu en anaérobiose avec un témoin de masse respirante égale laissé à l'air) nous ont donné des valeurs bien plus précises et plus régulières. Nous avons pu confirmer le fait que pour chaque catégorie de tissus ce rapport présente une valeur déterminée.

Rapport $\frac{Is}{Nt}$ pour les tissus végétaux.

Organes de réserve	Oignon	0,82	Fruits	Haricots verts	1,13
	Navet	1,06		Haricots beurre	1,22
	Pomme de terre	1,05		Citron jeune : zeste	0,76
	Fève (cotylédons)	1,22		Citron jeune : pulpe	0,53
	Cacahuète (cotylédons)	0,75		Citron vieux : pulpe	1,10

Feuilles	Chou	0,71	Fleur :	Œillet	0,23
	Cresson	0,46	Cryptogames	Mousse (*Hypnum triquetrum*)	0,44
	Châtaignier	0,68		Algues (*Fucus vesiculosus*)	0,17
	Sycomore	0,56		Algues (*Fucus serratus*)	0,04
	Endive	1,13		Laminaires	0,33
	Laitue (feuilles vertes)	0,40		Champignons	0,42
	Laitue (feuilles blanches)	0,95	Plantules	Fèves (Plantules)	0,98
	Laitue (base blanche des feuilles vertes)	0,77		Cacahuètes (Plantules)	1,23

On voit que les valeurs sont élevées (0,8-1,2) pour les organes de réserve des Phanérogames et leurs plantules ; basses (0,4-0,7) pour leurs feuilles,basses pour les Cryptogames. Mais, dans deux cas seulement sur 22 (cotylédons de Fève, plantules de Cacahuètes`, il a atteint 1,22. Dans 17 cas, il est inférieur à l'unité.

Un calcul simple montre que lorsque le métabolisme porte sur le glucose (c'est le cas le plus général), cela signifie qu'un tissu qui peut oxyder *une* molécule de glucose ne peut au maximum en faire fermenter plus de *trois*.

b) Si la fermentation porte ainsi sur trois molécules, quelle valeur prendront les « oxydations complémentaires » lorsqu'on ramènera le tissu à l'air ? Nos expériences montrent que jamais ces trois molécules ne seront comburées. Dans des cas très rares une de ces molécules est oxydée. Le plus souvent les oxydations ne portent que sur un fragment de molécule. Que se passe-t-il, non plus dans l'azote, mais en présence d'oxygène ?

c) Aux tensions d'oxygène décroissantes, nous avons vu que, dans la zone moyenne des tensions, il se produit des processus de fermentation, des oxydations, et des oxydations complémentaires, et cela simultanément. Nous avons pu calculer la part respective de chacun de ces processus. En fonction de la tension d'oxygène *la part de la fermentation et des oxydations complémentaires va diminuant quand la tension s'élève au-dessus de* 2 % *et devient sensiblement nulle pour une valeur un peu supérieure à* 10 %.

d) Cette discrimination des trois processus permet de procéder à un calcul énergétique souhaité par Pasteur, mais qu'on n'avait pu réaliser. Si on considère, dans le tissu, une molécule de substance de réserve (glucose), elle est sollicitée soit par l'oxygène vers une oxydation totale, soit par les éléments du tissu (et notamment ses diastases) vers un processus de fermentation. Elle commencera à fermenter quand cette dernière affinité contrebalancera la première — ou si l'on veut quand la quantité de chaleur dégagée par les processus respiratoires sera du même ordre de grandeur que celle que dégagera le processus de fermentation. Or on peut calculer que cela se produira précisément lorsque la tension d'oxygène dans le milieu sera comprise entre 3 et 6 %.

Ainsi chez les végétaux, la diminution de la tension d'oxygène altère profondément, non seulement l'intensité, mais la nature des échanges. A partir d'une certaine tension, les oxydations directes, totales, du type des autoxydations, cessent de prédominer. Des transformations du type anaérobie apparaissent produisant des composés oxydables ; et la consommation d'oxygène que l'on mesure correspond à la somme de ces deux ordres d'oxydation. Si la tension s'abaisse encore, d'autres transformations naissent ; il se produit alors des composés inoxydables, souvent toxiques pour le tissu : et les trois types de processus se poursuivent simultanément.

VII

INFLUENCE DE LA TENSION D'OXYGÈNE SUR LA NATURE DES ÉCHANGES CHEZ LES ANIMAUX

La nature des échanges dépend,chez les végétaux de la tension de l'oxygène du milieu. En est-il de même chez les animaux supérieurs ?

On sait que certains animaux inférieurs peuvent survivre en l'absence d'oxygène (Bunge, Weinland), que, même chez les animaux supérieurs, le muscle se contracte dans l'azote ou le vide (Hermann), que l'énergie peut alors être fournie par les réserves de glucides (Putter, Lesser) se dégradant suivant une fermentation lactique (Fletcher et Hopkins, Hill, Meyerhof).

Si on place des Grenouilles dans l'azote, elles éliminent du CO° (Pfluger). Meyerhof a montré qu'il se produit alors une fermentation lactique. Confirmant ses expériences, nous avons trouvé que l'animal, pendant le même temps où, placé dans l'air, il oxydait totalement une molécule de glucose, en fait, quand il est placé dans l'azote, fermenter moins de trois. C'est exactement l'ordre de grandeur du rapport trouvé chez les végétaux [237, avec Cordier et Magne].

Les mêmes questions se posent alors. Et d'abord, les produits formés en anaérobiose sont-ils totalement oxydables ? Si on applique à la Grenouille laissée dans le vide la méthode du « retour à l'air » on constate bien qu'il se produit alors des « oxydations complémentaires » C'est « la liquidation de la dette d'oxygène » de Hill. Mais, d'une part ces oxydations sont loin de correspondre à la totalité des produits dégradés en anaérobiose ; et d'autre part cette liquidation ne se produit que très lentement [237, avec Magne et Cordier].

Le phénomène est encore bien plus marqué chez les Mammifères. Nous l'avons étudié chez le Lapin et le Chien.

Anaérobiose et diminution subséquente des échanges.

Si, après avoir fait vivre un Chien ou un Lapin dans un milieu à basse tension d'oxygène, on le ramène à l'air libre, il peut se produire des « oxydations complémentaires ». Malgré cela, les oxydations subséquentes demeurent plus basses qu'elles n'étaient avant l'anaérobiose ; l'augmentation des échanges ne compense pas la diminution. Parfois même il n'y a pas d'augmentation du tout. Bien plus, *les échanges, la consommation d'oxy-*

gène peuvent rester bas pendant un temps prolongé, pendant plusieurs heures [238, avec Cordier et Magne].

On est donc en droit de penser que, comme chez les végétaux, l'anaérobiose a fait naître des produits toxiques qui retentissent sur l'intensité des échanges.

Trouble du métabolisme au cours de l'anaérobiose.

C'est ce que nous ont montré plusieurs séries d'expériences encore inédites, mais dont la publication est prochaine. Nous avons constaté que la nature du métabolisme change complètement aux basses tensions d'oxygène. 1° Ce ne sont pas les mêmes corps qui sont dégradés aux hautes et aux basses tensions. 2° Ce ne sont pas les mêmes composés de réserve qui sont mobilisés. 3° Il apparaît dans le sang des composés anormaux. L'acide lactique n'est que l'un d'entre eux. Ces produits sont difficilement oxydables ; ils ne disparaissent qu'assez lentement du sang lorsque l'animal est ramené à l'air. Comme chez les végétaux, quelques-uns de ces produits de métabolisme dévié sont des acides. Et cela provoque un phénomène qui avait jusqu'ici passé inaperçu et qui est en réalité un des traits caractéristiques de l'asphyxie.

L'acidose asphyxique.

Il est classique d'admettre que l'asphyxie produit une *alcalose*. C'est en effet un phénomène qu'il est facile de constater ; et il s'explique aisément. Qu'il s'agisse d'asphyxie par manque d'oxygène ou par rétention de CO^2, ou d'asphyxie mixte, l'organisme réagit à l'asphyxie par une polypnée ; et cette augmentation de ventilation, appauvrit le sang en CO^2 ; d'où l'alcalose. Mais si l'on regarde de plus près les effets du manque d'oxygène, on constate un tout autre fait. Même sur un animal qui réagit peu ou pas du tout par une augmentation de ventilation (animal anesthésié ; animal à bulbe coupé), on constate une élimination anormale de CO^2. On est alors amené à penser qu'il s'agit de CO^2 libéré par un trouble de l'équilibre acide-base, par l'apparition de composés acides dans le sang. On pense naturellement à l'acide lactique. Mais, en appliquant la méthode du retour à l'air, on voit que l'acide lactique ne peut être seul en jeu. Il doit apparaître d'autres acides fixes : le pH reste bas même après combustion de l'acide lactique, et sans accumulation compensatrice de CO^2.

C'est ce que confirme la mesure directe du pH. En suivant le pH du sang au cours de l'anaérobiose progressive on le voit temporairement augmenté. C'est la phase d'alcalose classique. Ensuite il baisse peu à peu et progressivement et il demeure bas. C'est encore ce que confirme l'étude de la réserve alcaline qui demeure basse. C'est enfin — ces dernières expériences sont inédites — ce que montrent l'extraction et l'isolement des composés acides.

Voici deux des premières expériences montrant le phénomène.

Lapin de 4 kgr. anesthésié à l'uréthane. Asphyxie de 20 minutes par inhalation d'un mélange gazeux contenant 4,56 % d'oxygène et 95,44 % d'azote.

	Vol. expiré en litres par minute	CO^2 % dans l'air expiré	Réserve alcaline	pH
	—	—	—	—
Avant l'asphyxie	1,437	1,57		
	1,686	1,51	50,44	7,42
Après 6 minutes d'asphyxie	2,305	1,01	31,20	7,56
— 19 —	2,706	1,08	24,30	7,33
7 minutes après retour à l'air	2,718	1,02	24,32	7,30
30 — —	2,320	1,17	38,13	7,32

Lapin 2 kgr. 750. Section du bulbe. Respiration artificielle d'un mélange gazeux contenant 4,72 % d'oxygène et 95,28 % d'azote pendant 6 minutes 15 secondes. Rythme respiratoire maintenu constant.

	Vol. expiré en litres par minute	CO^2 %	O^2 consommé par minute en cm^3	CO^2 produit par minute en cm^3	Réserve alcaline	pH
	—	—	—	—	—	—
Avant l'asphyxie	0,868	2,66	22,05	23,09		
	0,859	2,77	23,02	23,79	21,07	7,25
Après 6 m. d'asphyxie	0,900	1,43	3,06	12,87	15,26	7,22
7 m. après le retour à l'air libre	0,916	1,97	15,94	18,04	18,0	7,01
15 m. après	0,945	1,17	9,73	11,06	11,74	6,97

On voit que malgré l'absence de polypnée, malgré la baisse de sortie de CO^2, on ne constate pas d'alcalose durable, mais au contraire une acidose durable. Depuis, des expériences plus prolongées chez le Lapin et chez le Chien ont fait apparaître le phénomène d'une façon encore plus frappante. La diminution des oxydations que l'on rencontre fréquemment est sous la dépendance de cette intoxication acide. On peut la reproduire par l'injection d'acides fixes.

L'annonce de cette « acidose asphyxique », quand nous l'avons faite, a d'abord été accueillie avec surprise, notamment par Henderson. Elle est aujourd'hui admise comme un fait acquis par lui et par tous ceux qui ont cherché à vérifier nos résultats [voir Cordier, *Ann. de Phys.*, 1934, p. 301].

L'existence de cette acidose, outre son intérêt propre, a celui de nous obliger à améliorer profondément la thérapeutique de l'asphyxie.

Influence de la tension d'oxygène sur les échanges chez les animaux et les végétaux. Conclusions.

Le parallélisme entre les effets des basses tensions d'oxygène chez les végétaux et les animaux est frappant. On savait que les tissus animaux, comme les tissus végétaux, placés dans l'azote, peuvent « fermenter ». Or le rapport de la puissance d'oxydation à la puissance de fermentation est, chez les uns et les autres, du même ordre de grandeur. Nous avons montré que quand on passe de l'atmosphère normale à des atmosphères où la tension

de l'oxygène est de plus en plus basse, l'intensité des oxydations diminue, chez les animaux comme chez les végétaux ; mais suivant une loi caractéristique de chaque tissu. Ce n'est pas seulement l'intensité des oxydations, c'est la nature des transformations chimiques du métabolisme qui change. Tout d'abord, la tension d'oxygène décroissant, le nombre des molécules de réserve, des « métabolites » dont l'hydrogène est activé augmente, et cet hydrogène activé peut, au retour à l'air, se lier à l'oxygène ou à tout autre accepteur d'hydrogène : phénomène que nous avons montré chez les végétaux et que LÉVY et WURMSER ont retrouvé chez les animaux. En outre de ce phénomène réversible, il se produit des phénomènes irréversibles, et ce sont le plus souvent les plus importants. Les dégradations se traduisent, pour une part, par la formation de composés oxydables qui peuvent être totalement brûlés lors d'un retour à l'air (oxygendebt de HILL ; oxydations « complémentaires » chez les végétaux). Mais il y a encore autre chose : Les oxydations aux basses tensions d'oxygène produisent aussi des composés difficilement oxydables, dette que les organismes animaux et végétaux ne « liquident » pas facilement. Ces produits relativement riches en hydrogène sont souvent acides. Enfin ces produits peuvent être toxiques, provoquer une diminution des échanges durable et parfois mortelle. Chez les animaux, leur présence se traduit par l' « acidose asphyxique ».

VIII

LE DEGRÉ D'AÉROBIOSE DES DIVERSES FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES

Nous venons de voir comment la tension de l'oxygène conditionne l'intensité des échanges et la nature des transformations physicochimiques dont les tissus sont le siège. Elle ouvre ou ferme des possibilités pbysicocbimiques. Par exemple nous voyons que l'oxygène libre peut seul permettre un certain nombre de processus : d'abord, naturellement les processus de syntbèse des composés où il entre en tant qu'élément spécifique ; puis ceux où il agit comme « oxydant » : les pbénomènes réversibles, où il joue le rôle d'accepteur d'bydrogène ; les phénomènes irréversibles comme les oxydations extrinsèques ; comme la destruction des produits anormaux ou nocifs dcs dégradations anaérobies ; comme la « combustion » produisant le maximum de chaleur par la mise en jeu d'un nombre minimum de molécules.

Mais ces possibilités physicochimiques, comment les cellules, comment les organismes les utilisent-ils ? Cbaque cellule présente diverses ιormes d'activité. Chaque tissu spécialisé présente une forme d'activité prédominante. Pour que ces fonctions continuent à s'accomplir normalement, faut-il de l'oxygène, et à quelle tension ? Quel est, en d'autres termes, *le degré d'aérobiose de chaque fonction* ? Question dont la réponse dépend des mécanismes profonds que la fonction met en jeu ; mais qui peut être abordée directement par l'étude des tensions d'oxygène indispensables au fonctionnement normal.

L'activité physiologique et le besoin d'oxygène libre.

Chaque cellule présente diverses formes d'activité. Chaque tissu spécialisé présente une forme d'activité prédominante. Pour que ces fonctions continuent à s'accomplir normalement ont-elles besoin d'oxygène libre ? et d'oxygène à quelle tension ? Cette étude du degré d'aérobiose de chaque fonction n'est qu'à ses débuts. Elle est difficile, mais non bors de nos prises. Elle peut être abordée expérimentalement.

Nous avons institué sur cette question une série de recberches [229, 230, 231, 234, 255 avec Plantefol et aussi Fauré-Frémiet, Ephrussi, Chevillard] qui a nécessité la mise au point d'une technique très délicate [estimation du degré de précision et de

sensibilité des diverses méthodes de dosage de l'oxygène (Méthode manganimétrique ; luminescence du phosphore, etc.) ; nous pouvons doser 1×10^{-7} grammes d'oxygène, même dans un volume de 10 litres d'azote à la pression atmosphérique. Nouvelle méthode de purification de l'azote permettant d'obtenir de l'azote exempt d'oxygène, c'est-à-dire titrant moins de 1 partie d'oxygène dans $1{,}7 \times 10^{-8}$ parties de gaz (Le principe de la méthode est un barbottage dans le phosphore fondu, suivi d'une purification par la soude et le chlorure mercurique). Nouvelle instrumentation pour l'extraction des gaz (conjugaison de l'action des trompes à mercure et celle de trompes de LANGMUIR après action d'une pompe rotative). Nouveau type de culture de tissus sur lamelles spéciales étagées dans des ampoules à gaz, etc.

En possession de ces techniques, nous avons pu aborder les points suivants :

1. Oxygène libre et division cellulaire.

Nos recherches ont porté d'abord sur la division cellulaire. Comme premier objet, nous avons choisi la division des cellules en culture ; en opérant la culture classique de fibroblastes issus du cœur de l'embryon du Poulet.

Dans l'accroissement d'une culture de tissus, il faut distinguer deux phénomènes : d'une part, la division des cellules du tissu « explanté », et d'autre part le mouvement des cellules qui, après division, se mobilisent et s'évadent en se glissant hors du fragment.

En faisant vivre les fragments cultivés dans des séries de milieux de plus en plus pauvres en oxygène, on constate un phénomène très net : la division cellulaire ne paraît pas pouvoir se poursuivre en l'absence d'oxygène libre. Quand on place la culture *dans une atmosphère où la tension d'oxygène n'atteint que* 1 %, *les divisions s'arrêtent.* La division est un processus aérobie : c'est ce qu'avait déjà montré l'étude de certains œufs. Fait remarquable, la division s'amorce bien aux basses tensions d'oxygène, mais elle s'arrête, et toujours au même stade critique, au cours de la prophase, sans que ce stade puisse être dépassé.

2. Oxygène libre, remaniement des réserves et accroissement : la germination du pollen.

Les remaniements de réserves, les synthèses qui caractérisent l'accroissement cellulaire paraissent nécessiter aussi la présence d'oxygène libre. C'est ce que montrent les expériences sur un sujet particulièrement favorable, le grain de pollen. Nous avons étudié la germination de onze espèces de pollen, après avoir déterminé pour chacun d'elles les conditions optima de développement. La plupart de nos germinations ont été faites dans des solutions de saccharose dont la concentration variait suivant les objets.

Comme on le sait, le pollen respire. La germination est liée au phénomène respiratoire. Aucun pollen ne germe en l'absence d'oxygène, dans l'azote pur. En présence de cyanure à dose convenable et telle que le pollen ne soit pas tué, la germination ne se produit pas. D'autre part la présence d'un accepteur d'hydrogène comme le bleu de méthylène ne supplée pas à l'absence d'oxygène libre.

L'oxygène étant nécessaire, nous avons cherché à partir de quelle tension la germination est possible : il suffit d'une tension de 0^2 très faible : moins de 0,3 % d'oxygène pour permettre le départ du phénomène ; mais cette tension ne permet pas à la germination de s'accomplir normalement. Un développement normal ne se produit en général que pour des tensions égales ou supérieures à 2 %. Par contre l'oxygène pur a souvent pour effet d'entraver le développement ; on peut parfois mettre en évidence un optimum de concentration. Il correspond à peu près à la concentration de l'oxygène dans l'air.

Si les grains de pollen ont séjourné dans l'azote (sans germer, bien entendu), lorsqu'on les ramène à l'air la germination se produit normalement ; et de même les grains de pollen qui ont été mis en présence d'une dose de cyanure juste suffisante pour suspendre la germination et qu'on débarrasse de ce cyanure, germent après le lavage.

Par contre, si les grains de pollen ont été placés en présence d'oxygène à faible tension et ont présenté un commencement de germination et si on les ramène à l'air, le développement ou bien ne reprend pas, ou bien ne se produit pas d'une façon normale.

Ces phénomènes sont à rapprocher de ceux que nous avons relatés plus haut ; ici encore nous voyons, aux basses tensions d'oxygène, se produire des composés anormaux et toxiques. Ainsi dans le cas de la germination du pollen qui met en jeu des remaniements des constituants de la cellule et des synthèses, l'oxygène libre est nécessaire.

3. **Oxygène libre et mouvements.**

On sait, par toute la série des belles recherches sur la contraction musculaire, que celle-ci peut se produire en l'absence d'oxygène libre· On peut se demander si tous les mouvements élémentaires se comportent comme ceux de la fibre striée.

Nous avons d'abord étudié les mouvements élémentaires chez les protozoaires, en prenant comme objets des Paramécies en culture. Nos expériences nous ont d'abord fait voir qu'on ne peut pas obtenir une survie prolongée des Paramécies si la pression d'oxygène libre tombe au-dessous d'une valeur mesurable, de l'ordre de quelques millimètres de mercure. Il y a un seuil de la tension de l'oxygène compatible avec le fonctionnement normal de la cellule. Par contre, en l'absence d'oxygène libre, et même en milieu réducteur, les mouvements (ondulation du corps, mouvements ciliaires) persistent aussi longtemps que la cellule n'est pas désorganisée. Par exemple dans un milieu privé d'oxygène et rendu assez réducteur pour qu'il décolore des indicateurs comme le bleu de méthylène ou le rouge neutre, les mouvements sont visibles, d'autant plus longtemps que la température est plus basse. Leur persistance peut être de 4 jours au voisinage de 0 degré.

L'examen des Paramécies dans lesquelles ont pénétré des indicateurs d'oxydo-réduction comme le rouge neutre montre que le mouvement continue, alors même que ces colorants ont viré à l'intérieur des Paramécies (virage réversible au retour à l'air). Le passage pendant 24 heures dans ces milieux réducteurs ne paraît d'ailleurs pas être nocif aux Paramécies. Ainsi le mouvement des Paramécies n'est pas corrélatif de la présence d'oxygène libre et celui-ci ne paraît nécessaire qu'au maintien prolongé de l'organisation générale.

Notre seconde étude a porté sur les mouvements des cellules en culture (fibroblastes du cœur d'embryons de Poulet). En distinguant, comme nous l'avons dit, la division des

cellules en culture, de leurs mouvements d'évasion, nous avons pu mettre en évidence un fait très net qui avait échappé à l'observation : les cellules continuent à envahir la culture en l'absence d'oxygène libre. On peut même observer les mouvements dans un milieu rendu assez réducteur pour décolorer le bleu de méthylène. Ces mouvements sont donc réellement anaérobies.

Ainsi certains mouvements élémentaires : mouvements amœboïdes, glissements, mouvements de cils peuvent se produire sans l'intervention immédiate de l'oxygène libre, comme la contraction musculaire. Par contre la division cellulaire, les remaniements de réserves qu'implique l'accroissement, les synthèses, ne peuvent se produire en son absence. Les différentes actions physiologiques n'ont donc vraisemblablement pas le même degré d'aéro. ou d'anaérobiose et peut-être n'est-il pas le même chez les divers êtres vivants.

Il y a là toute une exploration à faire, qui n'est encore qu'à ses débuts.

IX

ÉTUDE SUR LES ÉCHANGES NORMAUX. LE MÉTABOLISME DE BASE

Mesure du « métabolisme de base » chez l'Homme.

La question de l'intensité des oxydations de l'organisme a beaucoup préoccupé, dans ces dernières années, physiologistes et médecins. C'est celle qu'on a traitée sous le nom de « métabolisme de base » chez l'homme. Elle comporte un aspect immédiatement pratique. Il y a en effet, intérêt à trouver un procédé de référence pour la mesure de l'intensité globale des échanges. Qu'il s'agisse de l'étude de l'homme sain et de la comparaison des différents individus d'une même race ; de la comparaison des diverses races, de l'étude de l'homme au travail, à l'entraînement — ou bien qu'on veuille examiner les troubles de la nutrition, l'effet des maladies aiguës, cette mesure peut apporter des renseignements très utiles. Quand une telle mesure est-elle valable ? Comment faut-il la pratiquer ?

Lorsque nous avons abordé cette étude, les expérimentateurs étaient divisés, tant sur la valeur de la notion de métabolisme de base elle-même que sur les conditions de la mesure de cette grandeur. Nous avons d'abord tenté de préciser ces conditions [185, 186, 187, 188, 189, 196, 197, 198, 199, avec Delcourt-Bernard]. Des travaux de Lapicque, de Lefèvre, de Benedict, il résultait qu'on peut espérer éliminer les combustions, en quelque sorte adventices — en plaçant le sujet hors de la « marge de thermogenèse », en le dispensant d'avoir à réagir au froid ; mais aussi en ne l'obligeant pas à réagir « au chaud ». D'autre part en supprimant chez lui tout travail de digestion, tout travail musculaire. C'est pour éliminer ces travaux qu'on recommande d'examiner le sujet « au repos » et « à jeun ».

Comment réaliser pratiquement toutes ces conditions ? 1° En ce qui concerne l'annulation des dépenses de thermorégulation, certains expérimentateurs comme Lefèvre soutenaient qu'on ne les supprime qu'en plaçant le sujet dans un bain, à une température aussi voisine que possible de celle du corps. D'autres, comme Benedict, qu'on peut obtenir une valeur minima des échanges sur un sujet légèrement vêtu laissé dans l'air. La question était d'importance pratique. Nous avons pu la résoudre dans le sens indiqué par Benedict de la façon suivante :

Si on diminue légèrement — de 2 ou 3 degrés — la température de l'air qui, sous les vêtements, se trouve en contact avec la peau, on constate des effets différents suivant les

individus. Chez certains, les échanges ne varient pas, chez d'autres ils augmentent : chez ces derniers, on met donc en jeu la thermorégulation dès qu'on les dévêt. Il y a donc nécessité d'examiner les sujets vêtus. Mais alors ne risque-t-on pas de mettre en jeu le phénomène contraire ? ne va-t-on pas abaisser les échanges ? Nous avons fait l'expérience inverse : nous avons élevé la température sous-vestiale. Il se trouve qu'une élévation de plusieurs degrés de cette température ne détermine pas de variation immédiate des échanges. Ainsi le sujet habillé présentait bien des échanges voisins du minimum. On peut donc faire la « mesure du métabolisme de base » sur l'homme vêtu et couvert. Mieux encore, on peut la faire sur l'homme laissé dans son lit, accommodé comme il en a l'habitude, sans que des réactions de thermorégulation viennent troubler la mesure.

Mais la valeur des échanges ainsi trouvée est-elle la même que celle qu'on observe dans un bain à 36° ? Le bain était préconisé parce qu'il devait simplement supprimer tout travail de thermorégulation. Il devait donc avoir le même effet qu'un vêtement suffisant. Nous avons comparé les échanges d'un sujet entraîné aux mesures, à jeun, étendu, vêtu, une couverture placée sur lui, et dans l'air à 18° avec ceux de ce même sujet placé dans l'eau à 36°. Nous avons trouvé des valeurs analogues. Mais il arrive aussi que l'on trouve des valeurs plus basses dans le bain que dans l'air. Or cette diminution ne peut être attribuée à la seule diminution du travail de thermorégulation. En effet, si on examine les échanges du sujet dans le bain et puis après le bain, quand on l'étend de nouveau, couvert, dans l'air, les échanges après le bain sont souvent plus bas encore qu'ils n'étaient dans le bain même. Le bain chaud peut « accentuer l'état de repos ». Il s'agit là en réalité d'un effet supplémentaire, subséquent, du bain, effet qui se rapproche beaucoup d'autres phénomènes « d'adaptation » sur lesquels nous reviendrons plus loin. Il est donc prudent de s'en tenir, dans la pratique, à la mesure dans l'air.

Reste à éliminer les combustions supplémentaires dues à la digestion et au mouvement.

2° Pour ce qui est des premières, on a préconisé d'étudier les sujets à jeun ; et cela est justifié. Mais encore faut-il savoir ce qu'on doit entendre par là, et en particulier quelle doit être la durée du jeûne. Nous avons observé qu'elle ne doit pas être trop longue ; car, dès qu'apparaît la sensation de faim, les échanges remontent temporairement.

3° Pour ce qui est des combustions dues au travail musculaire, on a pensé, pour les annuler, à examiner le sujet en décubitus dorsal. L'expérience nous a montré que ce n'est pas forcément pour cette position que les échanges sont minima. Ils peuvent être, chez certains sujets, encore abaissés si on place ces sujets en position demi-fléchie ; et encore davantage si on leur fait prendre l'attitude qui leur est habituelle pendant le sommeil. Il arrive même — mais exceptionnellement — que l' « attitude de repos » ne soit pas le décubitus.

Si les conditions que nous avons dégagées sont bien remplies, on peut faire chez l'homme des mesures valables. En effet, chez un même sujet normal, les échanges ne varient pas de plus de 5 % en quelques jours ; au maximum, de 10 % pendant de longues périodes. Mais d'un sujet à l'autre, les écarts peuvent être plus élevés. Sous cette réserve, on peut, conformément à l'opinion de Benedict et de l'Ecole américaine, faire du « métabolisme de base » un test des échanges généraux, utilisable dans la pratique. L'emploi en médecine

nous en a paru justifié, si les mesures sont correctement faites et si les valeurs trouvées sont judicieusement critiquées. Pour faciliter l'emploi de ce test, M. PLANTEFOL a créé toute une instrumentation nouvelle permettant de faire des mesures rapides et précises ; et ces méthodes se sont rapidement généralisées.

Adaptation aux conditions intérieures et extérieures et métabolisme de base.

Mais si on peut ainsi valablement, pour les besoins de la pratique, se servir d'une mesure des échanges généraux, il n'en demeure pas moins qu'il ne s'agit nullement là d'une grandeur physiologique à admettre sans une critique expérimentale approfondie. Et tout d'abord, on sait qu'on a tenté — grâce à la Loi des Surfaces — de généraliser à tous les Homéothermes les résultats obtenus dans une espèce. On ne peut essayer de généraliser ainsi que si les mesures prises dans les diverses espèces sont comparables. Elles ne le sont que si elles ont été faites, pour chaque espèce dans les conditions optima. Par exemple la durée du jeûne est généralement fixée arbitrairement par les expérimentateurs. Or elle doit être différente dans chaque cas. Mlle LE BRETON et nous-mêmes avons trouvé qu'elle doit être pour le Lapin, supérieure à 24 heures. Dans mon laboratoire, M. CHEVILLARD a montré qu'elle ne doit pas dépasser quelques heures pour la Souris.

Alors même qu'on a trouvé les conditions expérimentales les plus favorables, la mesure donnera-t-elle à coup sûr les échanges minima ? C'est ici qu'intervient une notion que nous nous sommes appliqués à dégager, celle de l' « adaptation » du métabolisme minimum aux conditions intérieures et extérieures. S'agit-il du jeûne ? nos expériences montrent que des essais répétés, puis prolongés, peuvent amener à trouver des valeurs abaissées.S'agit-il des mouvements ? L'étude de l'Homme est à cet égard, démonstrative. Nous avons trouvé [199 avec DELCOURT-BERNARD] que chez certains athlètes professionnels spécialisés, il arrive que des mouvements même considérables, mais habituels n'augmentent pas sensiblement les échanges généraux, tandis que des mouvements, petits en apparence,peuvent influer considérablement sur les échanges des sujets non entraînés. S'agit-il de la thermorégulation ? Nous avons [226, 227 avec NICHITA] fait vivre des Lapins, l'hiver, d'abord à + 18°, puis à une température voisine de 0°, puis de nouveau à + 18°. Au cours de cette dernière période, les échanges sont alors plus bas qu'ils n'étaient avant l'exposition au froid, et ils sont devenus plus sensibles à l'élévation de température, phénomène à rapprocher de la variation d'appétit constatée par L. LAPICQUE sur les animaux ayant vécu au chaud ou au froid. On peut reproduire ces faits en faisant vivre les lapins dans des chambres rendues artificiellement froides. Inversement, après séjour dans une chambre chaude, l'animal devient moins sensible à une élévation de température. Au surplus, chez le Lapin, l'un des phénomènes qui conditionnent cette adaptation est visible ; c'est la variation du pelage, la « mue » que nous avons pu provoquer expérimentalement. Elle explique pour une part les variations saisonnières du métabolisme chez cet animal.

Ainsi le métabolisme minimum n'est pas une grandeur absolument fixe. Ce n'est pas une « base » rigoureuse. Dans une certaine mesure, probablement différente suivant les espèces, *elle peut s'adapter aux conditions extérieures et intérieures.* Ce peut donc être une

caractéristique pratique de l'espèce, mais seulement si l'on fait une statistique étendue de mesures, et avec la marge habituelle des variations biométriques. A l'intérieur de cette marge, ce peut être une caractéristique de l'individu, mais seulement à un moment donné, et dans des conditions définies.

L'existence même des variations indique qu'on a affaire à un phénomène complexe, et qu'il y a lieu d'en faire une analyse aussi serrée qu'on le pourra.

X

ÉTUDES SUR LA THERMOGENÈSE

La question de l'origine de la chaleur nécessaire au maintien de l'Homéothermie a été un long sujet d'études pour les physiologistes. CHAUVEAU, LEFÈVRE ont insisté sur ce qu'aucun travail physiologique ne se faisant avec un rendement de 100 %, tous laissent un résidu de chaleur. Certains d'entre eux, comme le travail musculaire statique ont même finalement pour effet la dissipation sous forme de chaleur de toute l'énergie dépensée. Cette chaleur-déchet peut — LAPICQUE l'a montré — être utilisée pour maintenir la température interne, lorsque la température extérieure s'abaisse. Mais si la chaleur, sous-produit du Service physiologique normal est insuffisante, pour se maintenir à température constante, « l'organisme doit « faire de la chaleur » (« marge de thermogenèse »). Comment s'y prend-il ? RICHET a montré qu'il peut augmenter un des travaux physiologiques habituels, et se servir de la chaleur, sous-produit de ce travail. Par exemple, le réchauffement se ferait surtout grâce aux contractions musculaires, au « frisson thermique ». N'y a-t-il que cette forme indirecte de thermogenèse ? ou existe-t-il un mode de fonctionnement spécialisé pour la production directe de la chaleur ? Y a-t-il une « thermogenèse essentielle » ? Telle est la question qui se trouve encore débattue.

Nous avons, croyons-nous, trouvé les moyens d'abord de montrer qu'il est au pouvoir de l'organisme de faire de la chaleur en dehors de tout mouvement ; puis qu'il peut augmenter cette thermogenèse par simple accroissement des transformations chimiques périphériques ; et enfin de préciser quelles sont les transformations qui font les frais de cette forme de thermogenèse.

Le réchauffement.

Des expériences faites avec G. SCHAEFFER touchant l'influence du refroidissement sur la composition du foie en lipoïdes nous avaient permis d'observer certains cas extrêmes du refroidissement. Nous en avons repris l'étude [222, 223, avec NICHITA].

On sait que les Lapins dont la température interne a été expérimentalement abaissée par passage dans une enceinte très froide, au-dessous de 26°, s'ils sont placés dans un milieu à + 18°, continuent habituellement à se refroidir et ne survivent pas. Par contre ceux dont la température n'a été abaissée que jusqu'à 26° (ou au-dessus), remis dans un milieu à + 18° survivent en général. Il se réchauffent, et reviennent à leur température normale.

Si on observe le comportement des animaux qui survivent, on distingue deux cas. Ceux dont la température interne n'a été abaissée que jusqu'à 30° environ s'agitent. Parfois même l'agitation prend l'allure de « frissons » vrais. Alors leurs échanges augmentent, dépassent la normale ; c'est le phénomène classique de réchauffement par travail musculaire.

La consommation d'oxygène, en litres par kilogr.-heure passe de 0.695 à 0.895 ou de 0.545 à 0.657 ou de 0.690 à 0.780.

Mais si la température de l'animal est amenée entre 29 et 26°, on assiste à un phénomène tout différent. L'animal « s'engourdit »; en même temps *les échanges diminuent.* Par exemple la consommation d'oxygène en litres par kilogr. et par heure passe de 0.980 à 0.700 ou de 0.815 à 0.575 ou de 0.622 à 0.415 ou de 0.677 à 0.436 ou de 0.705 à 0.455, etc. Cette diminution peut donc être de 40 %.

Or, abandonnés à eux-mêmes à + 18°, ces lapins survivent. Leur température interne remonte peu à peu. Ils se réveillent de leur engourdissement, après 5 ou 6 heures, quand cette température est voisine de la normale, comme se réveillent les animaux anesthésiés. Ils font d'abord quelques essais infructueux pour se tenir sur leurs pattes, puis reprennent peu à peu leur attitude normale. Ils recommencent à manger. Dans les jours qui suivent ils ne présentent aucun phénomène pathologique.

L'aspect de ces animaux fait penser que leur système nerveux a été atteint par le froid. Leur état, nous l'avons dit, est analogue à celui des animaux anesthésiés. Cela nous a donné l'idée d'étudier le comportement des animaux anesthésiés, et nous avons utilisé la morphine et le somnifène.

Si on anesthésie un lapin à la morphine, sa température baisse de 2° environ et ses échanges de 10 %. Si on emploie le somnifène, la température interne peut baisser de plus de 3° et les échanges tomber à 35 % de leur valeur.

Si on place les animaux anesthésiés dans l'enceinte réfrigérante, on constate que leur température baisse bien plus rapidement que celle des animaux normaux. Elle atteint 30° en 40 minutes au lieu de 1 h. 15 environ. Mais le phénomène le plus frappant c'est que l'animal ne présente ni frisson, ni aucune réaction motrice. Ainsi il se trouve dès l'abord dans l'état d'engourdissement corrélatif, chez les animaux non anesthésiés, de la zone de température interne de 29° à 26°.

Ces animaux ayant une température de 30° abandonnés à + 18°, se réchauffent. Par exemple, leur température remonte de 8° 5 en 4 heures dans le cas d'anesthésie à la morphine, beaucoup plus lentement dans le cas d'anesthésie au somnifène. Or pendant le cours de ce réchauffement les échanges demeurent moins intenses — et notablement moins — qu'à l'état normal. Par exemple la consommation d'oxygène en litres par kilogr.-heure passe chez le lapin anesthésié au somnifène et refroidi : de 0,690 à 0,337 — de 0, 637 à 0,400 — de 0,547 à 0, 239 — de 0,587 à 0,288, diminution qui peut atteindre 50 %. C'est que — une étude calorimétrique nous l'a appris depuis — la thermolyse a considérablement diminué chez l'animal refroidi. Des échanges réduits suffisent à échauffer sa masse.

Et voici le point sur lequel il faut insister. Ce réchauffement, soit de l'animal engourdi à 29-26°, soit de l'animal anesthésié et refroidi à 30°, se fait sans aucune agitation muscu-

laire, sans frisson, sans tremblement. L'animal, inerte, atone, demeure sans réaction motrice quelconque jusqu'à ce que sa température soit redevenue voisine de la normale

Un phénomène-témoin de la réaction musculaire peut être en même temps mis en évidence. Chez l'animal refroidi à 32° et qui s'agite, l'acide lactique augmente dans le sang. Chez l'animal anesthésié et refroidi l'acide lactique diminue dans le sang. Il demeure au-dessous de sa valeur primitive, même pendant le réchauffement. Il passe — en mgr. par cm^3 de sang — de 0,89 à 0,29 ou de 0,67 à 0,19 par exemple.

* * *

Ces expériences montrent que le minimum d'échanges compatibles avec la survie et même avec le réchauffement est beaucoup moins élevé qu'il n'est classique de le dire. Mais elles nous ouvrent un nouveau jour sur la thermogenèse.

Un homéotherme est brusquement saisi par le froid. On lui soustrait assez vite par conduction ou convection une notable quantité de chaleur. Il doit très rapidement couvrir cette perte. Si les variations de la thermolyse ne suffisent pas à la compenser, il faut produire de la chaleur en excès. A la perte doit correspondre une « thermogenèse de couverture » rapide. Il semble bien que cette thermogenèse, comme le pense Richet, a pour siège l'appareil musculaire et qu'elle implique le frisson, les mouvements, les réactions motrices. En effet si on supprime ces réactions (engourdissement par le froid, anesthésie) le réchauffement ne se fait que très lentement. Mais cette réaction brusquée n'est en aucune manière l'image de la thermogenèse normale, continue. Il y a une autre forme de la thermogenèse. C'est pour une part, la « thermogenèse essentielle ».

* * *

Mais cette forme de variation de chaleur, sans réaction motrice, ne semble pas fixée à un niveau inébranlable. Elle peut être diminuée, nous venons de le voir. Mais elle peut être aussi accrue, comme nous allons le montrer.

On peut penser que la « fièvre » met précisément en jeu ce mécanisme de thermogenèse essentielle. C'est ce que nous avons essayé de voir en étudiant l'hyperthermie [244, avec Nichita. 257, avec Gasnier]. Mais si celle-ci comporte bien une augmentation des échanges, on ne peut cependant la considérer comme un phénomène pur. En effet, elle donne naissance à d'importantes variations de thermolyse de sens divers, qui sont une importante troublante du problème.

Les pyrétiques.

On peut alors essayer de faire varier la thermogenèse en provoquant artificiellement l'hyperthermie. Parmi les agents pharmacologiques, il faut tout de suite éliminer ceux qui, comme les convulsivants, et en particulier la strychnine, ne produisent l'élévation de la température qu'indirectement, en déterminant des mouvements exagérés.

Comme pyrétiques, les physiologistes utilisaient surtout la β-tétrahydronaphtylamine. Mais son action est faible et extrêmement complexe ; et le pyrétique vrai dont nous avions besoin nous aurait manqué si nous n'avions rencontré un agent nouveau d'une extraordinaire puissance.

Le dinitrophénol 1-2-4. et les phénols nitrés.

Le dinitrophénol 1-2-4, agent toxique.

Une circonstance imprévue nous a en effet permis de mettre entre les mains des physiologistes un agent pharmacologique donnant le moyen d'aborder par une nouvelle voie le problème de la thermogenèse [243, 247, 248, 249, 250, 251, 252, avec Magne, Plantefol, Guerbet, Vlès].

On sait quels explosifs puissants sont les phénols nitrés : le trinitrophénol est la mélinite. Pendant la guerre, on décida de monter en grand non seulement la fabrication de l'acide picrique, mais celle du dinitrophénol, pour constituer une nouvelle mélinite plus brisante. Brusquement apparurent dans les ateliers des intoxications graves, parfois mortelles, si nombreuses qu'on songea à arrêter la fabrication, pourtant jugée par le Commandement indispensable. On attribuait la toxicité à des impuretés prenant nécessairement naissance au cours de la nitration. Chargés d'étudier la question, nous trouvâmes très rapidement qu'aucun des corps désignés comme impuretés n'avait une toxicité telle que sa présence pût rendre compte de la gravité des accidents ni de leurs symptômes. Au contraire tous les dinitrophénols industriels — nous en avons étudié plus de 50 échantillons — se montraient toxiques, et de la même façon. Nous fûmes donc amenés à examiner les propriétés du produit pur. C'était lui le toxique ; et nous commençâmes de ses propriétés une étude dont les conséquences furent fructueuses. On put prendre pour s'en préserver des mesures efficaces. La mortalité qui était de 16 morts par 10.000 tonnes fabriquées fut ramenée à zéro.

Notre étude nous avait montré que le dinitrophénol n'était pas seulement un poison, mais un poison d'un caractère très particulier et très nouveau.

C'est un poison, et quelle que soit sa voie d'introduction dans l'organisme : sous-cutanée, intrapéritonéale, intraveineuse, intratrachéale ou lorsqu'on le fait ingérer. Il l'est pour toutes les espèces animales sur lesquelles nous l'avons vu accidentellement ou expérimentalement agir (homme, cheval, chien, lapin, pigeon, souris, tortue, grenouille). La dose sûrement mortelle est en général de l'ordre de 0,05 gr. par kilogr.

Le dinitrophénol 1-2-4 augmente les combustions.

Mais ce qui en fait l'intérêt, ce sont les symptômes qu'il détermine et qui sont tout à fait caractéristiques. Ces symptômes ont un fond commun chez tous les animaux à sang chaud. C'est d'abord une exagération considérable de toutes les réactions ayant pour effet d'émettre de la chaleur : polypnée thermique intense chez le chien ; vaso-dilatation,

sueurs profuses chez le cheval et chez l'homme. C'est ensuite, et malgré ces réactions, une élévation progressive et considérable de la température, qui peut atteindre 45° au moment de la mort. C'est enfin la rigidité cadavérique qui suit immédiatement celle-ci.

Le phénomène profond que traduisent ces symptômes est *une augmentation considérable des combustions.* Les combustions peuvent être plus que décuplées. Par exemple, chez un chien, la consommation d'oxygène peut passer de 100 cm³ par minute jusqu'à près de 1.200 cm³. Voici ce cas, le plus typique que nous ayons observé :

Chien 11 kilogr. fixé par le dos, très calme. Canule à soupape dans la trachée. Injection sous-cutanée de 0 gr. 1 dinitrophénol par kilogr. (en solution dans l'eau, neutralisé par la soude) :

Temps en minutes	Volume d'air expiré par minute en litres	O^2 consommé par minute en cm^3	Quotient respiratoire	Température rectale
0	2,150			
4	2,150	90,7	0,60	
7				38°2
8	Injection			
10	2,375	91,4	0,60	
15				37°9
16	5,125	196,4	0,59	
20				38°
21	11,700	252,6	0,55	
24				38°1
26	25,000	460	0,76	
28				38°4
31	57,600	670	1,00	
35½				38°9
36	63,000	857	1,00	
39½				40°9
40½	64,500	1.014	0,91	
44				42°3
45	37,000	1.181	0,89	
48				43°9
49	43,000	1.009	0,90	
50½				45°2 mort

On peut calculer que ce chien qui libérait avant l'expérience 2 cal. 5 par heure et par kilogr. produit après l'injection jusqu'à 30 calories par heure et par kilogr.

En même temps on voit que la ventilation s'exagère d'une façon considérable, ce à quoi il fallait s'attendre étant donné la polypnée présentée par les animaux.

On s'explique néanmoins qu'une augmentation aussi considérable des combustions ne puisse être efficacement combattue par le mécanisme de l'émission calorifique, et que la température s'élève chez les animaux qui doivent succomber. En effet la sortie d'eau, en particulier, si grande qu'elle soit, ne peut emporter la chaleur produite sous forme de chaleur latente. Malgré l'augmentation de l'émission de l'eau, le quotient $\frac{H^2O}{O^2}$ diminue au cours de l'intoxication.

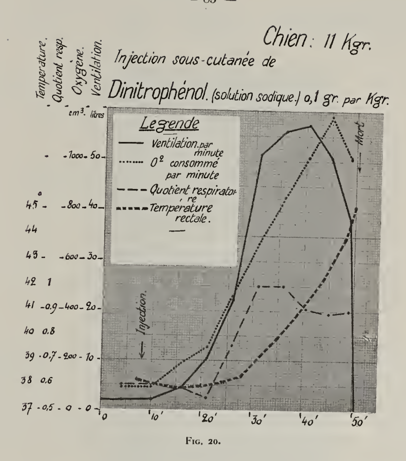


Fig. 20.

Le dinitrophénol 1-2-4, excitant direct des oxydations tissulaires.

Le fait profond : exagération des combustions, établi, quelle en est la cause ?

Est-ce une action sur le système nerveux thermorégulateur ? On peut répondre que non. Le système nerveux pourrait agir sur le système régulateur de l'émission calorifique, pour la diminuer. Il n'en est pas ainsi : d'abord les graphiques exprimant la circulation montrent qu'il ne se produit aucune réaction caractéristique d'une vaso-constriction périphérique étendue (ni élévation de pression, ni diminution d'amplitude du pouls). Mais, bien plus, on peut exagérer considérablement l'émission, par exemple au moyen de bains froids, de telle manière que l'*animal intoxiqué maintienne sa température normale. Dans ces conditions, l'exagération des combustions se produit encore.* Voici une expérience de ce type :

Chien 12 kgr. 500. Injection sous-cutanée de 0 gr. 1 de dinitrophénol par kilogr. On fait couler sur le corps de l'animal de l'eau à 14° aussitôt après l'injection :

Temps en minutes	Ventilation en litres par minute	O_2 consommé par minute (cm³)	Température rectale	Observation
0	7	194	39°1	
4				injection
6	6,80	262	39°1	
9				début de l'aspersion d'eau froide, l'animal frissonne violemment
15	15,20	319	39°1	
24	22,40	672	38°4	
34	26,20	841	37°7	
47	29,20	866	37°9	arrêt des frissons
57	37,40	984	37°9	
69	49,80	1.118	38°3	
78	55,20	1.170	38°4	
86	49,50	1.247	38°7	
91	48,30	1.216	38°6	
100	46,80	1.058	38°6	
107	39,40	854	38°4	
110	33,40	675	38°1	apparition de la rigidité
115	19,90	451	37°5	
120			37°3	mort.

Ainsi le dinitrophénol n'agit pas, par action nerveuse, pour gêner l'émission calorifique. Il n'excite pas non plus directement un centre régulateur de la thermogenèse. Tout d'abord, l'augmentation des combustions se produit encore chez l'*animal anesthésié.* Elle se produit encore chez l'*animal à moelle coupée* au-dessous du bulbe, et dont la vie est entretenue par respiration artificielle. Enfin l'augmentation des oxydations se produit même chez les animaux qui n'ont pas de système nerveux thermorégulateur, chez *les poïkilothermes.*

Par exemple chez une tortue de 755 gr. après injection sous-cutanée de 2 mgr. de dinitrophénol, l'oxygène consommé en 24 heures passe de 165 cm³ (moyenne de 8 jours) à 588, 479 et 368 cm³ au cours des 3 jours suivant l'injection.

Le dinitrophénol 1-2-4 n'agit donc pas sur les combustions par l'intermédiaire du système nerveux central thermorégulateur. Son action est périphérique.

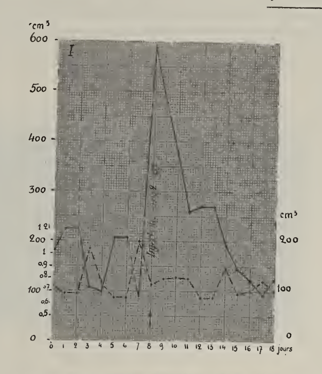
Mais alors, est-ce le fait d'une action musculaire ? Il n'en est rien. Une expérience simple suffit à le montrer. L'animal intoxiqué par le curare devient incapable d'exciter de lui-même ses muscles volontaires et il meurt si on n'entretient pas sa ventilation au moyen de la respiration artificielle. Or chez l'*animal curarisé, l'injection de dinitrophénol provoque une élévation de température et une augmentation des combustions.*

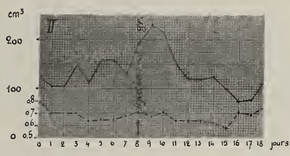
Le toxique agit-il par l'intermédiaire de quelque viscère ? Il ne paraît pas : l'augmentation des combustions se produit encore *après éviscération,* ablation du foie et des reins. Il s'agit donc d'une action directe sur les combustions ; et comme la plus grande partie des combustions se fait dans les muscles, qui sont eux-mêmes la plus grande masse de tissus de l'organisme, on peut penser qu'ils sont le plus grand foyer de chaleur au cours de l'intoxication. C'est ce que montre l'étude minutieuse de la *topographie thermique* faite au moyen de sondes thermo-électriques.

Injection sous-cutanée de Dinitrophénol 1.2.4

Tortue - Echanges respiratoires

Légende
——— Oxygène consommé en 24 heures.
—·—— Quotient respiratoire





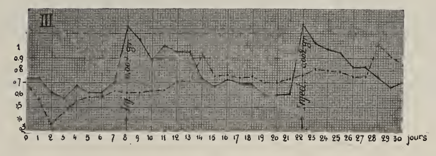


FIG. 21.

Il s'agit donc d'un phénomène se passant au niveau des tissus eux-mêmes, et on peut le faire voir directement. Si en effet on établit, dans deux membres séparés du corps et maintenus à la température normale une circulation artificielle, dans l'un au moyen d'un mélange

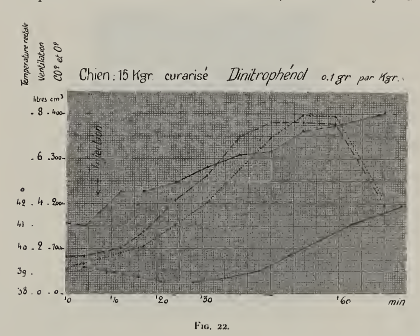


Fig. 22.

de sang défibriné et de liquide de Locke oxygéné, dans l'autre au moyen du même mélange additionné de dinitrophénol 1-2-4 et qu'on compare la teneur du sang artériel et du sang veineux en O^2 et CO^2, on constate que la *consommation d'oxygène et la diminution de CO^2 ont augmenté dans le membre irrigué au moyen du sang contenant le toxique.* Nous verrons plus loin que la diminution des réserves de glycogène dans ce dernier a été considérable.

Ainsi le dinitrophénol 1-2-4 apparaît comme un *excitant direct des oxydations cellulaires.*

L. Plantefol a montré qu'il agit même sur les végétaux.

Les combustions dues au dinitrophénol 1-2-4.

Quelles sont les oxydations produites par le dinitrophénol 1-2-4 ? Une longue étude nous a montré que les oxydations, au cours de l'intoxication rapide, portent avant tout sur les glucides.

Tout d'abord, au cours des intoxications suraiguës, *le glycogène disparaît du foie et des muscles* ; par exemple, si on trouve dans un lobe du foie 8,16 % gr.-secs de glycogène avant l'injection, on ne trouve plus au moment de la mort dans les autres lobes que 0 gr. 11 % ; ou

encore 20,7 % avant et 1,10 après ; de même 1,10 dans un muscle avant l'injection ; et 0 gr. 10 après. En outre, on saisit, au moment de l'intoxication, une hyperglycémie qui peut être extrêmement marquée. Les combustions portent donc avant tout sur le glucose. Elles peuvent aussi porter, dans certaines conditions, sur les graisses ; mais l'étude des éléments azotés non protéiques du sang, celle des éliminations urinaires ne permettent pas de saisir, au cours de l'intoxication aiguë, de modification bien nette du métabolisme azoté.

L'intoxication non mortelle par le dinitrophénol 1-2-4.

L'intoxication par une dose non mortelle de dinitrophénol 1-2-4 peut faire apparaître les mêmes symptômes que l'intoxication mortelle, si la dose employée est suffisante. L'administration d'une dose faible ne produit plus les symptômes frappants de l'intoxication aiguë. Mais il s'en faut qu'elle soit sans effet. Elle modifie les éliminations, notamment celles des éléments azotés et du soufre. Elle peut altérer la valeur fonctionnelle d'organes importants comme le rein. C'est ce que montrent mieux encore les injections répétées, qui ont pour effet d'élever la constante uréo-sécrétoire.

L'accoutumance au dinitrophénol 1-2-4.

Les hommes paraissent inégalement résistants à l'intoxication. Il en est de même de différents individus dans une même espèce animale, les chiens par exemple. L'écart entre les doses sûrement mortelles (0 gr. 01) pour plusieurs individus est assez grand, sans atteindre 1/3 de la dose mortelle. Un petit nombre d'individus paraissent plus sensibles que leurs congénères : un très petit nombre, certainement moins de 4 %, sont peu sensibles au poison et ne succombent pas quand on leur injecte une dose de 0 gr. 015.

Si au lieu d'injecter une dose unique de toxique, on répète les injections, on se trouve en présence de deux classes de sujets : une classe exceptionnelle (moins de 1 % des animaux) formée de chiens qui, ayant résisté à une première injection d'une dose voisine de la dose mortelle, meurent lorsqu'on renouvelle l'injection le lendemain (animaux sensibilisés). Une classe différente comprend la très grande majorité des animaux et nous a permis de mettre en évidence un phénomène très frappant : une *accoutumance très rapide au dinitrophénol.* On peut mithridatiser les animaux contre une dose mortelle en leur administrant 3 jours, 2 jours, ou même 1 jour auparavant la moitié de la dose mortelle. On peut alors obtenir ce résultat, bien surprenant quand on a été d'abord témoin des phénomènes bruyants de l'intoxication aiguë : à un animal qui n'a pas succombé à la première injection d'une dose voisine de la dose mortelle on peut administrer pendant de longues périodes — de l'ordre du mois ou davantage — des doses quotidiennes égales à la dose mortelle.

L'intoxication chronique par le dinitrophénol 1-2-4.

On obtient ainsi une intoxication chronique dont on peut graduer les effets. Si on augmente la dose, on peut obtenir la mort qui ne paraît pas due à l'accumulation du poison,

mais qui survient quand on réalise une certaine concentration de celui-ci dans l'organisme. Si on s'en tient aux doses qui ne provoquent pas les symptômes aigus, on constate encore une augmentation des échanges; et si on laisse à l'animal la ration qu'on lui donnait avant l'expérience, celle-ci devient insuffisante et l'animal maigrit progressivement jusqu'à la mort. Par exemple un petit chien fox de 5 kgr. 700 qui a reçu pendant 29 jours une dose de 0 gr. 05 de toxique dans sa ration qui le maintenait en équilibre de poids est tombé progressivement, en ingérant chaque jour cette ration, à 4 kgr. 16. Chez les animaux ainsi intoxiqués on trouve au moment de la mort le foie et le rein profondément altérés. C'est ce que montrent et l'analyse chimique et l'étude cytologique.

Transformation du dinitrophénol 1-2-4 dans l'organisme.

Le dinitrophénol 1-2-4 ne traverse pas intact l'organisme. Il est soumis, au cours du passage, à un processus de réduction qui touche les groupements nitrés en partie ou en totalité. Les dérivés qui en résultent n'ont pu être tous étudiés : ceux qui ont subi une réduction très poussée comme le diaminophénol, le diaminonitrophénol, le triaminophénol sont instables et n'ont pu être caractérisés avec certitude dans les urines, le sang ou les organes. Seuls ont pu être caractérisés, parmi les produits de réduction : l'amino 2 nitro 4 phénol et l'amino 4 nitro 2 phénol.

Ces dérivés aminés ne sortent pas toujours à l'état libre de l'organisme. On les retrouve sous des formes telles que leurs réactions n'apparaissent qu'après hydrolyse. Une partie au moins de ces corps paraît être éliminée en couplage avec l'acide glycuronique, dont la teneur augmente dans les urines après intoxication.

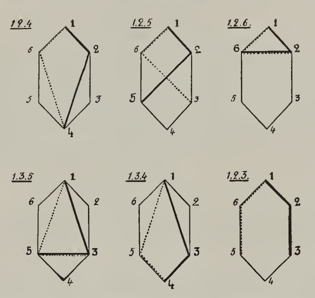


Fig. 23. — Schéma représentant les six dinitrophénols.

TOXICITÉ ET ACTION PHYSIOLOGIQUE DES PHÉNOLS MONO ET DINITRÉS.

Les propriétés physiologiques si remarquables du dinitrophénol 1-2-4 ont attiré notre attention sur celles des phénols nitrés en général.

La toxicité des phénols mono et dinitrés est fort inégale. Parmi les mononitrophénols la toxicité croît de l'ortho, peu toxique, au méta et du méta au para. Parmi les dinitros, les corps les plus toxiques sont le 1-2-4 le 1-2-5 et le 1-2-6. Les moins actifs sont les 1-3-5, 1-3-4, 1-3-2. Tous paraissent se transformer dans l'organisme en aminonitrophénols.

L'étude des intoxications est très intéressante. C'est qu'en effet les symptômes de l'intoxication par les phénols mono et dinitrés sont très différents. Certains d'entre eux ne provoquent pas l'apparition de symptômes bien frappants. Mais il existe deux groupes qui déterminent des phénomènes très particuliers : un groupe formé par le 1-2-4, le 1-3-4 et le mono nitro para. Un groupe formé par le 1-3-6 et le 1-2-5.

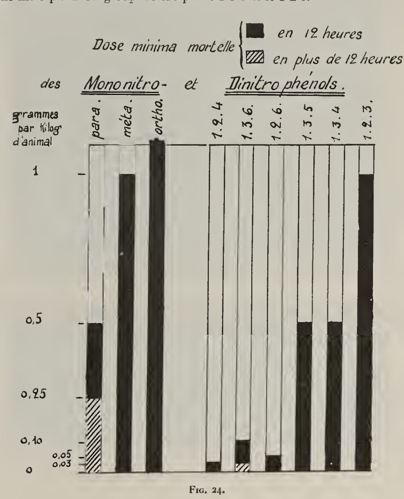


FIG. 24.

LES NITROPHÉNOLS MÉTHÉMOGLOBINISANTS.

Le 1-3-6 et le 1-2-5 déterminent des vertiges, puis une torpeur invincible, le ralentissement de la respiration et l'*abaissement de la température*. Ils diminuent les combustions. Le mécanisme de la mort qu'ils déterminent est tout différent de celui de la mort par le 1-2-4. Dans l'organisme, ces corps agissent sur l'hémoglobine du sang qu'ils transforment en méthémoglobine, supprimant ainsi son rôle de vecteur d'oxygène.

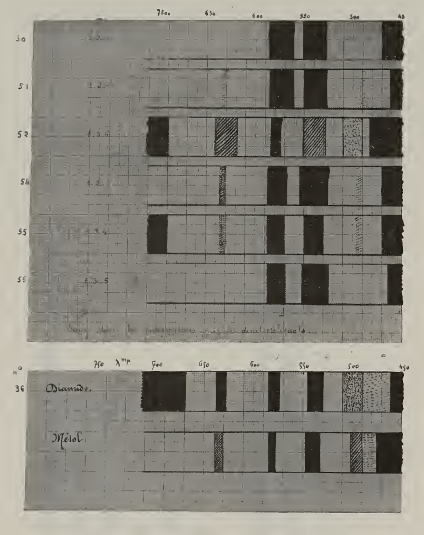


Fig. 25. — Action des phénols nitrés sur l'hémoglobine.

Il y a donc un groupe de *phénols nitrés méthémoglobinisants* in vivo. Les aminonitrophénols qui en dérivent sont eux-mêmes méthémoglobinisants *in vivo. In vitro,* les mononitrophénols ne sont pas méthémoglobinisants. Parmi les dinitros, seul est vraiment actif le 1-3-6. Les aminonitros le sont plus encore. D'ailleurs l'action méthémoglobinisante dépend largement du pH du milieu. Il s'agit là d'une action directe sur l'hémoglobine et la position stéréochimique des NO^2 et NH^2 influe sur cette action.

Il ne paraît pas y avoir parallélisme entre le pouvoir révélateur des phénols nitrés et leur pouvoir méthémoglobinisant.

Les phénols hyperthermisants.

Le dinitro 1-2-4, nous l'avons vu, est un pyrétique. A un moindre degré le 1-3-4 est aussi un hyperthermisant. A un moindre degré encore le mononitro para provoque aussi la polypnée thermique du chien, l'augmentation de combustions, parfois l'élévation de la température. La propriété hyperthermisante n'existe donc dans la série des phénols nitrés *que si, dans la molécule, est présent un NO^2 placé en para.*

Un phénol nitré convulsivant.

Le trinitrophénol dix fois moins toxique que les dinitros détermine une intoxication aiguë complètement différente où prédominent les troubles convulsifs.

La série des phénols nitrés que nous avons étudiée nous a donc permis de faire connaître un des plus remarquables exemples de l'influence de la configuration moléculaire sur les propriétés physiologiques. La remarquable activité du dinitro 1-2-4, parmi ses six isomères ; les trois groupes d'actions physiologiques, la liaison du pouvoir méthémoglobinisant à la configuration, celle du pouvoir hyperthermisant à la position en para (qu'on retrouve dans la formule de la thyroxine) paraissent vraiment dignes de retenir l'attention

Les réactions chimiques mises en jeu par la thermogenèse essentielle.

L'augmentation des échanges si considérable après l'administration du dinitrophénol 1-2-4 — augmentation assez grande pour « forcer » la thermogenèse — l'origine purement périphérique de cette pyrexie artificielle démontrent la possibilité d'un processus de thermogenèse essentielle, qu'on peut expérimentalement accélérer.

Nature des transformations au cours de la thermogenèse essentielle.

L'origine de la chaleur, quand l'organisme en fait ainsi directement, est naturellement dans les transformations chimiques dont les tissus sont le siège. Quelle est la nature de ces transformations ? L'analyse des échanges gazeux, au cours de l'intoxication par le dinitro-

phénol 1-2-4 montre une augmentation considérable de la consommation d'oxygène. Il s'agit donc d'oxydations. Mais encore, de quelles sortes d'oxydations ? partielles ou totales ?

1. On peut penser à des oxydations partielles. A supposer par exemple que les processus déshydrogénants s'accroissent sous l'influence d'une plus grande activité des déshydrases, le pouvoir réducteur des tissus s'accroîtrait et de l'oxygène se fixerait sur l'hydrogène activé des molécules des métabolites, suivant une réaction analogue à celles que THUNBERG a mises en évidence. Il ne semble pas que ce soit là le mécanisme cherché. Du moins c'est ce que paraissent montrer les expériences que voici.

C. HEYMANS a fait connaître que le Bleu de Méthylène est hyperthermisant. Mais il se trouve que les diverses préparations de Bleu de Méthylène sont extrêmement inégales dans leur activité. La plupart de celles qu'on trouve dans le commerce sont même totalement inactives. Nous avons reconnu [221, 224 avec NICHITA] que cette inégalité n'est probablement pas due au Bleu lui-même, mais à une impureté : un sel de zinc utilisé au cours de la préparation et qui entre, parfois stochiométriquement, dans la composition des Bleus commerciaux. Mais alors même qu'on a purifié le corps, qu'on l'a rendu actif, cette activité peut se perdre sous l'action de la lumière, sans d'ailleurs que la couleur varie. Cette inactivation des Bleus actifs permet de faire une observation intéressante. On sait que le Bleu de Méthylène est un réactif d'oxydoréduction. L'existence de son leucodérivé en équilibre avec le Bleu pour un rH défini, permet de titrer le pouvoir hydrogénant d'un tissu, et décèle en tous cas que des processus de réduction s'y produisent. Or le Bleu inactivé a le même potentiel d'oxydo-réduction que le Bleu actif. Ces bleus inactivés demeurent toxiques à la même dose que les bleus actifs. On dissocie donc par l'inactivation la propriété toxique et la propriété pyrétique. L'inactivation des Bleus nous permet de répondre à la question que nous posions. En effet les Bleus actifs sont réduits dans les tissus exactement comme les Bleus inactifs, avec la même intensité et la même vitesse ; lors de l'arrivée de l'oxygène au contact des tissus, ceux-ci se recolorent de la même façon, qu'ils soient imprégnés de Bleus actifs ou inactifs. Et cependant, dans le second cas, il ne se produit pas d'hyperthermie. Les processus partiels qui déterminent, par activation de l'hydrogène, une augmentation des potentiels d'oxydo-réduction sont donc insuffisants pour rendre compte de l'hyperthermie. Au surplus, il y a à cela des raisons énergétiques. Les processus partiels de déshydrogénation donnant lieu à des équilibres ne mettent en jeu que très peu d'énergie, ne permettent pas de grands mouvements de chaleur. Au contraire, pour amener une grande libération de chaleur, il faut des dégradations profondes, et vraisemblablement des oxydations totales.

C'est en effet ce que montre l'expérience, quand on examine l'action d'un pyrétique comme le dinitrophénol 1-2-4. Lorsqu'on l'administre à un animal, on constate d'abord que le quotient respiratoire s'élève ; il atteint souvent l'unité. Ceci donne à penser que du glucose est totalement oxydé jusqu'à CO^2 et H^2O. C'est ce que confirme l'expérience directe. Si l'on examine les variations du métabolisme sous l'influence du dinitrophénol, on constate immédiatement un phénomène frappant : l'effet sur les glucides de l'organisme [248, avec MAGNE et PLANTEFOL]. Les réserves de glycogène disparaissent du foie et des muscles avec une grande rapidité. Parfois même elles deviennent presque nulles. Il se produit

de l'hyperglycémie, mais on ne surprend jamais d'accumulation d'acide lactique dans le sang. Bien au contraire, il s'y trouve en quantité moins abondante que d'habitude. Il en est d'ailleurs de même au cours du réchauffement. Il s'agit donc bien d'oxydations totales des glucides. Dans mon laboratoire, MM. Cahn et Houget ont fait voir qu'en même temps que l'attaque des glucides, se produisent les remaniements des composés phosphorés (acide créatine-phosphorique, etc.) qui accompagnent normalement leur dégradation. Ainsi, dans le cas de la calorification directe, de la Thermogenèse essentielle, on peut affirmer que la *chaleur est fournie pour la plus grande part par des oxydations totales* ; et en premier lieu par celles des réserves de glucides.

XI

ÉTUDES SUR LA THERMOLYSE ET LA THERMORÉGULATION

A. — **Études sur la valeur de l'évaporation de l'eau de l'organisme homéotherme et ses rapports avec les échanges généraux.**

Exactement comme l'étude des échanges généraux, l'étude de la Thermolyse peut être abordée en deux étapes : d'abord globalement, pour fixer les grandes lignes du bilan matériel et énergétique ; et puis analytiquement, pour déterminer les éléments du bilan et pénétrer le mécanisme des phénomènes.

Le premier point de vue mène d'abord à examiner les rapports des échanges généraux et de la Thermolyse.

Quand on prolonge assez longtemps l'observation d'un Homéotherme, on peut, en se plaçant dans des conditions favorables, déterminer une certaine vitesse caractéristique des échanges (métabolisme de base). Puisque la température de l'animal reste constante, on doit s'attendre à constater une certaine fixité globale de la thermolyse. Mais en général, on pense à une fixité du rayonnement, de la thermolyse par voie sensible. Quant à la thermolyse par voie latente, à l'évaporation d'eau, elle paraît *a priori* plus capricieuse. En est-il bien ainsi ? ou tout au contraire, l'évaporation d'eau n'est-elle pas un phénomène d'une fixité comparable à celle des échanges ?

Evaporation de l'eau et échanges généraux.

Il y a quelques difficultés pratiques à vaincre pour s'en assurer. Il faut en effet que l'animal soit maintenu, non seulement à température constante, mais dans un milieu hygrométriquement constant. Nous avons opéré en maintenant nos sujets dans un lent courant constant d'air tout à fait sec. C'étaient des lapins mis dans une cage de 45 litres, à travers laquelle passaient 300 litres d'air desséché à l'heure. Dans ces conditions, on constate ce que voici :

La quantité d'eau vaporisée, constante caractéristique de l'Homéotherme.

Si on place, toujours dans les mêmes conditions, et notamment à même température, un même lapin, l'*émission d'eau est à peu près toujours la même.* Et comme, dans les mêmes con-

ditions, les échanges respiratoires varient fort peu, il en résulte que le rapport $\frac{H^2O \text{ éliminé}}{O^2 \text{ consommé}}$ varie lui-même fort peu. Par exemple 25 mesures faites sur un même lapin, non à jeun, au repos, au cours de 6 mois, l'animal étant placé à 18° montrent que :

L'oxygène consommé par kgr.-heure varie de 0,865 gr. à 1,07 gr. soit de 10 % autour de la moyenne ; la chaleur totale émise varie de 3,04 à 3,47 calories soit de 6 % autour de la moyenne.

La chaleur latente — due à l'émission d'eau — de 0,5 à 0,630 calories, soit de 11 % autour de la moyenne. Ainsi la quantité d'eau émise ne varie pas plus que la consommation d'oxygène. Le rapport $\frac{H^2O}{O^2}$ varie de 0,92 à 1,07 soit 7 % autour de la moyenne.

2. Nous avons comparé ces mesures faites aux différentes saisons sur 18 mâles et 16 femelles. Ici encore le rapport $\frac{H^2O}{O^2}$ a varié très peu.

Au total, 117 études nous ont montré que si on place les lapins dans des conditions comparables de température et de sécheresse de l'air, la *quantité d'eau émise par l'animal n'est pas du tout quelconque. Elle ne l'est pas plus que la quantité d'oxygène consommé ou d'acide carbonique produit. Et le rapport* $\frac{H^2O}{O^2}$ *est, comme la consommation d'oxygène, une constante caractéristique.*

La concordance des résultats des 117 expériences faites sur 43 lapins (23 mâles et 20 femelles) du poids de 3,850 kgr. environ, non à jeun, à 18°, permet de donner les valeurs moyennes suivantes :

	En litres	En grammes
Consommation d'oxygène par kilogr. heure	0,655	0,950
Emission d'acide carbonique	0,585	1,15
Emission d'eau par vaporisation		0,965
Rapport $\frac{H^2O}{O^2}$	1,02	
Chaleur totale émise par kilogr. heure............	3,28 calories	
Chaleur latente	0,57 calories	

Ainsi la quantité d'eau émise par un Homéotherme est une constante caractéristique. C'est une constatation analogue à celle que Benedict et Root ont faite sur l'Homme. Cette constance n'était pas connue : c'est qu'elle est généralement masquée par quatre phénomènes contingents : l'animal respire un air plus ou moins saturé de vapeur d'eau ; la température de l'air extérieur varie ; dans de certaines conditions et notamment quand l'animal n'est pas en équilibre nutritif parfait l'animal lui-même varie ; et enfin l'absorption d'eau par le tube digestif, l'élimination d'eau par les reins influent sur l'évaporation.

La fixité de l'émission de l'eau évaporée par la peau et par les poumons ne se voit que dans un milieu constant, et chez un homéotherme en équilibre.

La connaissance du rapport $\frac{H^2O}{O^2}$ permet d'étudier systématiquement les variations de l'évaporation de l'eau dans les diverses circonstances. Depuis que nous en avons proposé l'emploi, il a été utilisé par plusieurs expérimentateurs.

Evaporation d'eau et loi des tailles.

Son étude fait dès l'abord apparaître les mêmes faits que ceux qui ont été mis en évidence par l'étude de l'oxygène consommé dans le même milieu hygrométrique, à la température de 18-20° et au repos. L'étude des différents Mammifères placés montre que *l'émission d'eau des Homéothermes examinés à la même température est, par kilogramme, d'autant plus grande que l'animal est plus petit.* Cette « loi des tailles » que nous avions formulée en rassemblant les quelques données expérimentales éparses dans les travaux existants, a été, depuis, systématiquement vérifiée par Kayser.

Variations de l'émission d'eau quand varient les échanges.

Quand, la température et l'état hygrométrique du milieu demeurant invariables, les échanges respiratoires augmentent, l'émission d'eau augmente toujours.

Par exemple, au cours du travail musculaire, elle peut devenir 6 fois ce qu'elle était ; par l'action de la strychnine, de la toxine tétanique, elle peut devenir 3 fois plus forte ; et de même encore par l'action des pyrétiques comme le dinitrophénol 1-2-4, le Bleu de méthylène etc. D'une façon générale l'émission d'eau *augmente relativement plus* que ne le font les échanges. Ce qui se traduit par une élévation du rapport $\frac{H^2O}{O^2}$. Par exemple, il s'élève à 1,5 sous l'action des convulsivants, à 1,6 après action du bleu de méthylène ; à 1,7 dans le cas d'injection de pilocarpine. *Quand, la température et l'état hygrométrique du milieu demeurant invariables, les échanges respiratoires diminuent, l'émission d'eau diminue toujours.* C'est ce qui se produit au cours de l'anesthésie, après injection d'atropine, etc. Dans ces cas, la diminution est en général *plus forte* que celle des échanges.

On peut traduire autrement la même constatation en disant que, chez un Mammifère vivant dans un milieu sec à 18-20°, quand les échanges augmentent, la part de la chaleur latente dans l'émission de chaleur totale augmente ; elle diminue quand les échanges diminuent.

Enfin, de même que les échanges du lapin peuvent présenter une variation saisonnière spontanée, il y a une variation saisonnière de l'émission d'eau, parallèle à la première.

Marge de l'émission d'eau évaporée.

Il y a une limite à l'augmentation de la quantité d'eau évaporée. Par exemple, à 18°, elle ne dépasse guère 2,5 gr. par kilogr. et par heure chez le lapin. Elle atteint rarement 3 gr. De même il y a une limite à la diminution de cette quantité. Elle ne baisse guère au-dessous de 0,3 gr. par kilogr. et par heure. Ces deux limites supérieure et inférieure renferment entre elles une « marge d'évaporation » cutanéo-pulmonaire. Cette marge indique la part que peut prendre la déperdition par voie latente dans la déperdition totale. La connaissance de cette marge permet de calculer pour quelle consommation supplémentaire d'oxygène un animal normal maintenu dans des conditions extérieures constantes

commencera à élever sa température interne et pour quel déficit de consommation d'oxygène il commencera à abaisser sa température.

Variations de l'évaporation de l'eau quand varient les conditions extérieures.

Quand varient les conditions extérieures, l'élimination de l'eau vaporisée varie. Elle est très sensible à l'humidité de l'air. Ainsi, par exemple, quand on passe de l'air sec à l'air humide, la température extérieure pour laquelle l'animal est « forcé », ne peut plus maintenir sa température propre constante, varie de 5°. Elle est aussi sensible au changement

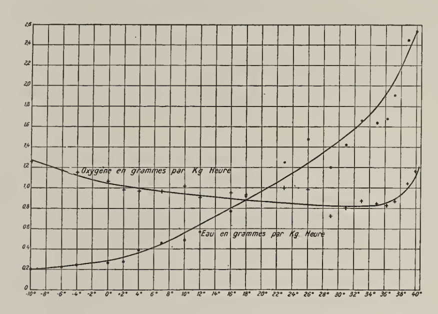


Fig. 26. — **Oxygène consommé et eau évaporée par kilog et par heure, par le lapin, en fonction de la température.**

de température du milieu. Si on provoque expérimentalement ce changement, on voit que les divers individus d'une même espèce réagissent dans le même sens, tout comme pour ce qui est des échanges ; de telle manière que, la température interne propre de l'animal restant fixe, *l'émission d'eau, est pour une température extérieure donnée, bien déterminée*; et le rapport $\frac{H^2O}{O^2}$ est lui-même déterminé. Ce rapport diminue continuellement quand la température extérieure s'abaisse.

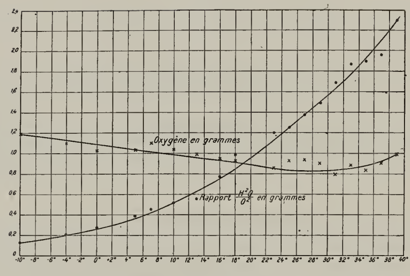


FIG. 27. — **Oxygène consommé et rapport $\frac{H^2O}{O^2}$ en fonction de la température, chez le lapin.**

LIAISON ENTRE LA PRODUCTION DE CHALEUR, L'ÉMISSION DE CHALEUR PAR RAYONNEMENT, CONDUCTION ET CONVECTION ET L'ÉVAPORATION DE L'EAU.

Quand on gêne le rayonnement, l'évaporation de l'eau augmente ; et si les échanges augmentent, à une même augmentation des échanges, correspond alors une plus grande évaporation d'eau qu'à l'état normal. Quand on augmente la déperdition de la surface par rayonnement, conduction et convection en tondant le lapin, on constate que l'émission d'eau vaporisée, à une même température, a encore une valeur fixe et caractéristique. Mais cette émission est toujours plus faible chez le lapin tondu que chez le normal. Les échanges étant au contraire augmentés, il en résulte que le rapport $\frac{H^2O}{O^2}$ est plus faible qu'à l'état normal. L'évaporation est donc liée d'une part à la production de chaleur et d'autre part à la déperdition par voie sensible. La température du corps ne peut se maintenir constante que si l'évaporation est *proportionnelle à l'excès de la production de chaleur sur la perte de chaleur par rayonnement, conduction et convection.*

Une telle proportionnalité ne peut être ajustée que par un mécanisme délicat. La « thermolyse » apparaît donc comme très compliquée. C'est pour tenter de l'analyser que nous avons entrepris une recherche dont on trouvera plus loin les résultats.

Ainsi donc, si nous nous plaçons dans des conditions telles que le milieu ne varie pas, que l'animal soit « en équilibre » ; si nous prolongeons suffisamment les observations, si nous faisons des statistiques étendues du comportement des animaux, nous sommes amenés à l'idée que globalement, statistiquement, l'évaporation d'eau a une valeur aussi

constante que la consommation d'oxygène. Et la valeur trouvée permet de se livrer à des calculs énergétiques utiles et valables.

Est-ce à dire qu'en réalité l'évaporation d'eau, quand on l'étudie de moment en moment soit constante et présente un cours uniforme ? qu'elle soit d'une régularité en quelque sorte physique ? C'est une autre question à laquelle les recherches qui vont suivre ont tenté de répondre.

B. — L'évaporation par voie pulmonaire et la polypnée thermique.

L'évaporation de l'eau qui assure la Thermolyse par voie latente se fait soit par l'appareil respiratoire, soit par la peau. Richet a montré que, chez les animaux qui n'ont pas de sudation abondante, c'est la « polypnée thermique » qui en tient lieu. La perte de chaleur sous forme latente se fait surtout par la voie de la vaporisation de l'eau qu'on retrouve dans l'air expiré. Le lapin présente de la polypnée thermique. Qu'est, au cours de cette polypnée, l'évaporation d'eau ? Pour la plupart des auteurs, un phénomène physique très simple. L'air sortirait de l'appareil respiratoire saturé de vapeur d'eau. Dès lors, s'il se produit une augmentation de ventilation, une polypnée, la quantité de vapeur d'eau rejetée augmenterait automatiquement. Dans ce cas l'évaporation d'eau et la polypnée ne seraient pas des actions indépendantes. Nos recherches [201, 203, avec Jacquot] nous ont amenés à une conclusion différente.

Grâce à un dispositif nouveau permettant de recevoir et de condenser (dans des récipients entourés d'air liquide) la vapeur d'eau provenant des voies aériennes sans cependant gêner la respiration par une résistance supplémentaire, nous avons pu d'abord confirmer la conclusion tirée de ses essais par Galeotti, et montrer que l'*air ne sort pas toujours des voies aériennes saturé de vapeur d'eau.* L'air saturé à 30° contient environ 40 mgr. d'eau par litre. Au cours de 9 expériences faites sur un même lapin, examiné pendant une période de deux mois, l'air expiré contenait suivant les cas de 21 à 29 mgr.

Cette quantité peut être augmentée expérimentalement. Par exemple si, l'animal continuant à inspirer de l'air à 18°, on le place dans une enceinte où la température est progressivement élevée, la teneur en eau de l'air expiré augmente progressivement. C'est la confirmation du phénomène classique.

Mais quand on analyse de près les résultats des expériences, on s'aperçoit qu'*il n'y a pas du tout parallélisme entre les variations du débit d'air expiré et la quantité d'eau émise par voie pulmonaire.* Ainsi polypnée et évaporation seraient indépendantes.

Nous avons cherché et pu réaliser un type d'expérience qui le montre d'une manière irréfutable.

Un lapin de 2 kgr. 500 est refroidi par une aspersion d'eau glacée. Il augmente immédiatement sa ventilation, son débit d'air expiré. Par exemple, ce débit passe de 3 l. 750 à 8 l. 750. Or l'eau émise par vaporisation qui était de 0 gr. 017 par litre demeure de 0 gr. 018 par litre.

Le lapin est bouchonné, séché, réchauffé. On le laisse libre dans le laboratoire. Son débit varie, il retombe à 1 l. 750. Teneur en eau : 0 gr. 033. A ce moment on le met dans une étuve. Le débit remonte à 7 litres. Teneur en eau : 0 gr. 038. On le retire de l'étuve,

Le débit retombe à 3 l. 35. Teneur en eau : 0 gr. 031. On le refroidit par aspersion d'eau. Le débit remonte à 8 l. 50. Teneur en eau 0 gr. 020. Ainsi pour un débit d'air de 7 à 8 litres (mais obtenu en réaction soit au froid, soit au chaud), la teneur en eau de l'air expiré peut être soit de 0 gr. 018, soit de 0 gr. 038. Pour un même débit d'air d'un peu plus de 3 litres (mais à l'état normal ou après réchauffement), elle peut être soit de 0 gr. 017, soit de 0 gr. 031.

Ainsi l'excrétion de la vapeur d'eau est une fonction indépendante, distincte de la polypnée, et à étudier en elle-même. Ce n'est pas un phénomène passif. C'est — au moins pour une part — une sécrétion active soumise sans doute aux mêmes influences que la sudation. Comme celle-ci d'ailleurs, elle ne se produit pas instantanément en réaction aux variations du milieu ; et elle peut se prolonger après que ces variations ont disparu.

C. — Les modalités de la thermolyse par voie latente.

L'évaporation pulmonaire a, nous venons de le voir, le caractère d'une véritable réaction physiologique directe de l'organisme homéotherme, et non d'un phénomène indirect. Elle présente, non un cours uniforme, mais des irrégularités. Nous avons vu qu'il en est de même de la sortie d'eau permanente par les téguments [256, 257 avec Gasnier].

Evaporation d'eau par les téguments. Ses modalités.

Savoir, à chaque moment, ce qu'est l'évaporation d'eau, est difficile. On est obligé d'avoir recours, en première approximation, à une méthode détournée. La plus simple est d'étudier la perte de poids de l'animal. Une critique expérimentale nous a montré qu'on est en droit de l'employer : l'émission d'eau entre pour les 9/10e dans la perte de poids, et celle-ci suit fidèlement les variations de l'émission d'eau, car, pour la plus grande part, elle est due à la « perspiration insensible ».

On sait qu'un animal, abandonné à lui-même, perd progressivement de son poids. Si l'on suit de demi-heure en demi-heure, la perte de poids spontanée d'un lapin qui n'est pas à jeun, on constate que ce poids n'est pas uniformément décroissant. La courbe présente des irrégularités qui ont un caractère individuel. Ces irrégularités sont influencées par toutes les conditions extérieures : température, degré hygrométrique, état d'agitation de l'air ; par la température interne de l'animal, par ses mouvements. Elles sont dues à l'*irrégularité* de l'évaporation de l'eau.

Pour serrer de plus près le phénomène, nous avons construit une balance enregistrante d'un type nouveau, qui nous permet d'étudier la perte de poids pendant des périodes de l'ordre de la minute. On constate alors que chez les lapins nourris, maintenus à 16°-18° et parfaitement calmes, la *perte de poids est irrégulière*. Sa vitesse se modifie d'un moment à l'autre. Ces irrégularités ne sont à chaque moment ni de la même amplitude, ni de la même durée. Voici par exemple les pertes de poids successives d'un lapin, en cgr. par minute : 6,2 — 7,4 — 11,2 — 8,5 — 9,1 — 8,2 — 6,4 — 6,5 — 8,9 — 8,9 — 10,2 — 6,2 — 6,2 — 5,4 — 5,3 — 13,7 — 9,9 — 5,4 — 8,9 — 5,7 — 8,4 — 5,2 — 7,0 — 9,4 —

8,7, etc. Les irrégularités on le voit n'ont pas la même amplitude. Elle n'ont pas non plus la même durée. La durée minima est d'environ 2 minutes. Les vitesses d'élimination peuvent varier de 1 à 8.

Il est intéressant de voir ce que deviennent ces irrégularités quand on fait varier les conditions extérieures et aussi l'état du sujet.

Après un jeûne de 24 heures, les variations persistent, mais elles deviennent beaucoup plus régulières. Cette régularisation s'accentue considérablement après 48 heures de jeûne : la vitesse de la perte de poids devient alors presque uniforme.

Par contre les mouvements, les contractions musculaires (les secousses strychniques par exemple) accentuent considérablement les irrégularités, mais pour peu de temps. De même les excitations sensorielles brusques augmentent instantanément et pendant un temps court la perte de poids ; les excitations douloureuses plus encore : l'augmentation peut être de 345 % pendant quelques minutes.

Une brusque augmentation des échanges — surtout lorsque celle-ci va jusqu'à faire varier la température interne — par exemple après injection de dinitrophénol 1-2-4, accentue considérablement l'irrégularité de l'évaporation.

Pour ce qui est des conditions extérieures : quand on élève la température du milieu, les irrégularités s'accentuent mais leur durée diminue. Lorsqu'on supprime le pelage, les irrégularités s'atténuent. Elles redeviennent ce qu'elles étaient chez l'animal revêtu d'un habit perméable, mais non d'un habit imperméable.

Ainsi tout ce qui tend à changer les conditions externes ou internes de la vie, tout ce qui peut influer sur les échanges paraît accentuer les irrégularités de l'évaporation par les téguments.

L'importance de ce phénomène nous oblige à revoir de près nos connaissances sur le mécanisme interne de la thermolyse et de la thermorégulation.

D. — Les modalités de la thermolyse et la thermorégulation.

Le débit de chaleur sous forme sensible. Irrégularités de ce débit.

Les expériences précédentes nous avaient montré que l'évaporation d'eau varie d'une minute à l'autre. Il était indispensable de savoir si la perte de chaleur par rayonnement, conduction et convection est, elle aussi, irrégulière [257, avec Gasnier].

Si l'on fait sur des lapins normalement nourris, une statistique assez étendue de la valeur des pertes de chaleur sous forme sensible, on trouve que pour des animaux du poids de 2 kgr. 5 à 4 kilogr., l'ordre de grandeur de cette perte est de 17 Cal. par kilogr. et par heure (en atmosphère rigoureusement sèche et à 23°). Mais on constate que les écarts que présentent les divers individus par rapport à la moyenne sont assez considérables. Ils peuvent atteindre 20 %. L'évaporation d'eau, nous l'avons vu, se régularise au jeûne. Il n'en est pas de même pour l'émission de chaleur sous forme sensible. Même après 48 heures de jeûne, l'émission reste très variable d'un individu à l'autre.

Cette émission, nous avons pu en étudier les modalités. Nous avons, en effet, construit

un calorimètre d'un dispositif nouveau, qui nous permet de suivre à chaque moment la sortie de chaleur sous forme sensible [254, avec GASNIER].

A l'aide de cet appareil, nous avons pu constater que l'*émission de chaleur sensible est irrégulière.* Si on mesure par exemple le débit de chaleur pendant des quarts d'heure successifs, on observe que ces débits se situent de part et d'autre de la moyenne horaire, d'une façon tout à fait variable. Au cours d'une expérience où un lapin a émis 1.740K. cal. par kilogr. et par heure, on peut trouver, par 1/4 d'heure : 1,812 — 1,911 — 1,795 — 1,821 — 1,688 — 1,791 — 1,614 — 1,682 — 1,756 — 1,722 — 1,696 — 1,558 ; et quelque animal que ce soit, les conditions de l'expérience restant identiques, on trouve toujours une sortie de chaleur sensible aussi irrégulière.

Même chez l'animal au jeûne, les irrégularités persistent. L'émission ne se régularise que quand le débit de chaleur augmente notablement.

LE DÉBIT TOTAL DE CHALEUR. IRRÉGULARITÉS DE CE DÉBIT.

Nous venons de voir que la sortie de chaleur sous forme latente, la sortie sous forme sensible sont irrégulières. Qu'en est-il du débit total de chaleur, somme de deux débits ?

Chez le lapin bien nourri, l'ordre de grandeur de la perte totale est de 2,300 K. cal. par kilogr. et par heure. Il s'abaisse à 2,193 après un jeûne de 24 heures ; à 2,119 après un jeûne de 48 heures, à 1,980 après un jeûne de 72 heures. Les variations individuelles autour de la moyenne ne sont plus que de 12 %. On peut donc penser que les écarts de la sortie sous forme latente et de la sortie sous forme sensible se compensent pour une part.

Mais ce débit total de chaleur demeure néanmoins irrégulier. Dans l'ensemble, il diminue en fonction du temps, mais pas du tout d'une manière uniforme. On trouve, par exemple, au cours d'une période de 2 heures [3,013 — 2,557 — 2,354 — 2,99 — 2,498 — 2,388 — 1,793 — 2,433 K. cal.], d'un quart d'heure à l'autre.

Ainsi, loin d'être un phénomène à allure uniforme et simple, la thermolyse soit sous forme latente, soit sous forme sensible, soit sous les deux formes combinées, apparaît comme un phénomène irrégulier, complexe.

LATITUDE DE THERMOLYSE.

L'existence des variations de la thermolyse est en elle-même un phénomène significatif. L'animal maintenant constante sa température propre dans un milieu dont la température et l'état hygrométrique sont constants, émet plus ou moins de chaleur d'un moment à l'autre. On peut apprécier l'écart maximum entre la plus grande et la plus petite sortie de chaleur que l'on observe à l'état normal : cet écart mesure la plus grande variation possible de la thermolyse, à l'état normal. Nous avons donné à cet écart le nom de « *latitude de thermolyse* ».

La valeur de cette latitude peut être considérée comme une caractéristique de la surface de l'animal. Son étude fait apparaître un point intéressant. On peut mesurer le plus grand débit de chaleur, ou le plus petit débit de chaleur que puisse présenter un homéotherme au moment où sa régulation va être « forcée », où il ne va plus pouvoir maintenir

sa température interne. L'écart entre ces deux débits est le plus grand qui puisse apparaître chez lui. Or ces écarts qu'on rencontre normalement d'une minute à l'autre chez l'animal non forcé sont précisément du même ordre de grandeur. *L'animal fait donc jouer à tous moments sa thermolyse en en utilisant toute la latitude* ; seulement les variations, au lieu d'être de longue durée comme quand il va être forcé, sont très courtes. Elles s'inversent fréquemment : les variations de thermolyse en plus ou en moins sont compensées par des variations de signe contraire, et quelquefois aussi les variations de l'une des formes de sortie de chaleur (latente ou sensible) sont compensées par des variations de signe contraire de l'autre forme de débit de chaleur.

Les irrégularités de la Thermogenèse.

Est-ce à dire que les compensations de la thermolyse sont parfaites ? Il n'en est rien. Une analyse expérimentale [257, avec Gasnier] nous a montré que les variations de la thermolyse ne se compensent pas exactement entre elles. Il faut donc qu'elles soient compensées par des irrégularités de la thermogenèse, qui, elle non plus, ne doit donc pas être uniforme. C'est un point qui est actuellement à l'étude.

Conception nouvelle de la Thermorégulation.

Il résulte de ces constatations qu'on s'est fait jusqu'ici de la thermorégulation une image déformée. On admettait plus ou moins explicitement qu'à l'état normal le débit de chaleur par thermolyse est uniforme ; que la thermogenèse est uniforme, les deux étant exactement adaptées l'une à l'autre. Si une circonstance quelconque — variation du milieu extérieur, coup de froid par exemple — ou du milieu intérieur, augmentation des échanges par exemple — venait compromettre la constance de la température interne, alors se déclenchait un mécanisme de thermorégulation qui, mettant en jeu la thermolyse ou la thermogenèse, rétablissait l'équilibre. Le phénomène est moins simple. En réalité les mécanismes de régulation *jouent à tous moments*, même à l'état normal. Ils ne sont pas alertés seulement quand les milieux varient. *L'Homéothermie n'est assurée que par un « rattrapage continuel. »*

Toutes les sources de ces irrégularités, tous les procédés de « rattrapage » sont à étudier point par point.

Conséquences de cette conception. Zone de « température euthermique ».

Cette conception nouvelle paraît féconde, parce qu'elle permet de pénétrer plus avant dans les mécanismes étudiés. Dès à présent on en peut tirer deux conséquences pratiques assez importantes.

Quand la température extérieure varie, on constate que les écarts possibles de la thermolyse changent. Or, l'état hygrométrique restant constant, il existe une zone de température du milieu pour laquelle les écarts de la thermolyse de part et d'autre du débit moyen de chaleur peuvent être plus grands. De plus, dans cette zone, les variations de l'une des

formes de sortie de chaleur (latente ou sensible) peuvent être largement compensées par les variations de l'autre, les quantités de chaleur émises sous forme latente et sensible étant alors à peu près égales. Cette zone est celle pour laquelle la thermorégulation a la plus grande souplesse, où la température interne peut être le mieux réglée par des jeux de thermolyse sans avoir à faire appel à des variations importantes de thermogenèse. C'est donc une zone économique pour l'organisme, une « zone de confort ». Pour les lapins de nos élevages elle est voisine de 24°. Nous avons donné à cette zone le nom de « *zone de température euthermique* ».

C'est probablement celle que les hygiénistes recherchent empiriquement quand ils s'efforcent de déterminer le meilleur climat artificiel des lieux habités.

Une autre conséquence a trait non plus à l'influence de la température extérieure, mais à la température interne, à l'hyper et à l'hypothermie ; elle touche de près au mécanisme de la fièvre. L'étude des agents pyrétiques montre que dans le cas d'hyperthermie la thermolyse peut être poussée jusqu'à un certain point, et régularisée. Ses variations peuvent disparaître. Mais il s'en faut que tous les agents pharmacologiques ou pathologiques permettent au sujet d'utiliser toute sa puissance de thermolyse. Beaucoup d'agents perturbent profondément la thermolyse, diminuent la latitude thermolytique [257, III, avec GASNIER].

Depuis longtemps on discute sur la question de savoir si les « fièvres » sont dues à une surproduction ou à une rétention de chaleur. Mais les divers agents pyrétiques n'ont pas tous la même action. Les uns modifient la thermolyse par voie latente ; d'autres la thermolyse par voie sensible ; les autres uniquement la thermogenèse ; d'autre encore l'un et l'autre de ces facteurs. La rupture de l'Homéothermie n'est donc pas un phénomène plus simple que ne l'est son maintien. Pour l'analyser il faut dans chaque cas suivre tous ces processus. Une analyse de ce genre doit être, notamment en pathologie, certainement fructueuse. Et elle ne doit pas seulement porter comme on aurait été tenté de le croire, sur les valeurs moyennes des débits de chaleur, mais — comme nous l'avons établi — sur les irrégularités de ces débits.

Conclusions.

Au point où nous en sommes arrivés, nous savons qu'on peut envisager les phénomènes de production et d'évolution de la chaleur animale à deux grands point de vue. Si on les prend dans leur ensemble, en négligeant les fluctuations momentanées et les écarts individuels, ils permettent d'établir de grandes lois énergétiques, qui ne sont que des conséquences des lois générales de l'Energétique. Bien plus ils permettent de recueillir des mesures biométriques liées entre elles, d'établir, sur des données numériques, la notion d'animal et d'homme normal. On peut trouver des conditions où le cours des échanges devient à peu près uniforme : on établit une valeur de « métabolisme de base ». On voit alors que, dans les mêmes conditions, d'autres grands processus prennent un cours uniforme. Par exemple, nous avons montré que l'évaporation d'eau est dans ce cas. Elle devient aussi « caractéristique » que la consommation d'oxygène.

On peut se placer à un autre point de vue ; chercher, non comme en Energétique, à comparer un état initial et un état final, mais à pénétrer dans le mécanisme des phénomènes. Alors se posent successivement les problèmes de la Thermogenèse, de la Thermolyse, de la Thermorégulation. La chaleur animale, c'est d'abord la chaleur, sous-produit de l'activité physiologique. Mais ce n'est pas que cela. Nous avons montré des cas où apparaît une Thermogenèse « essentielle » ; où l'organisme sait « faire de la chaleur » pour elle-même, et en utilisant pour cela des oxydations totales. Mais cette Thermogenèse n'a peut-être pas un cours uniforme. En tout cas, l'ensemble constitué par les évolutions de chaleur, déchet des diverses formes de l'activité et par la Thermogenèse essentielle n'a pas un cours uniforme. Toute l'étude de ces irrégularités est à faire. Quant à la Thermolyse, elle est plus ou moins implicitement considérée comme constituée par une série de phénomènes physiques relativement simples. En réalité il n'en est rien ; ou du moins ces phénomènes physiques (rayonnement, évaporation) sont préparés par des phénomènes physiologiques très compliqués. Nous l'avons montré pour l'évaporation pulmonaire ; nous avons fait voir combien complexe est le processus d'évaporation cutanée. Ces processus ont normalement une allure irrégulière ; et l'ampleur de cette irrégularité est une caractéristique de l'espèce. Il en résulte que la Thermorégulation elle-même, « rattrapage continuel », est un mécanisme bien plus complexe qu'on ne l'imaginait.

TABLE DES MATIÈRES

1102. — Imprimerie Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 2-35.